

**Impacto en el tiempo de inicio de tratamiento de la inclusión del Xpert
MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Cali
durante el periodo 2015 – 2019**

Daniela Elena Maria José de la Cruz Calvache Sandoval
Código: 201803783.

Directora
Lyda Osorio

Maestría en Epidemiología
Escuela de Salud Pública
Universidad del Valle sede Cali
Marzo 2023

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
2. ESTADO DEL ARTE.....	10
2.1. Situación actual de la TB en el mundo, Colombia y el Valle del Cauca.....	10
2.2. Patogénesis.....	15
2.3. Diagnóstico microbiológico	17
2.4. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar	23
2.5. Tratamiento Acortado Directamente Supervisado	27
2.6. Retrasos en el diagnóstico y el tratamiento de la TB Pulmonar.....	28
2.7. Tiempo de inicio de tratamiento.....	30
3. MARCO TEÓRICO	34
4. OBJETIVOS	39
4.1. Objetivo general	39
4.2. Objetivos específicos	39
5. METODOLOGÍA.....	40
5.1. Tipo de Estudio.....	40
5.2. Área de Estudio.....	41
5.3. Población y Muestra	42
5.4. Tamaño de la muestra y muestreo	43
5.5 Variables.....	45
5.6. Recolección y control de calidad de la información.....	54
5.7. Análisis estadístico.....	57

6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	60
7 .	RESULTADOS	61
7.1.	Características de los participantes.....	61
7.2.	Otros Tiempos de Estudio.....	68
7.2.1	Tiempos desde consulta a toma de muestras	68
7.2.2	Tiempos desde la toma de muestras a la obtención del resultado	69
7.2.3	Tiempos desde resultado a inicio de tratamiento.....	69
7.2.4	Tiempos desde la toma de muestras a inicio de tratamiento	69
7.2.5	Tiempo desde la hospitalización al inicio del tratamiento.....	69
7.3.	Análisis de supervivencia.....	71
7.3.1.	Análisis con Kaplan-Meier	71
7.3.2.	Factores asociados con tiempo al inicio del tratamiento	72
7.3.3.	Análisis múltiple.....	75
7.3.4.	Análisis post estimación del modelo.....	76
8.	DISCUSIÓN.....	77
8.1.	Hallazgos principales	77
8.2.	Otros hallazgos.....	81
8.3.	Limitaciones y fortalezas.....	85
8.4.	Estudios futuros.....	88
9.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	89
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	91

LISTA DE TABLAS:

Tabla 1. Evaluación de pruebas diagnósticas.....	34
Tabla 2. Evaluación conjunta de Xpert MTB/RIF®.....	38
Tabla 3. Tamaño de muestra estimado según poder estadístico	44
Tabla 4. Variable de exposición.....	45
Tabla 5. Variable de desenlace.....	46
Tabla 6. Covariables.	46
Tabla 7. Características de los pacientes incluidos expuestos a Xpert MTB/RIF® positivo y no expuestos o con Xpert MTB/RIF® negativo.....	63
Tabla 8. Descripción de tiempos de estudio por grupo de expuestos a Xpert MTB/RIF® positivo y no expuestos o con resultado negativo.....	68
Tabla 9. Análisis bivariado de factores asociados con el tiempo entre la toma de la muestra y la fecha de inicio al tratamiento.....	71
Tabla 10. Análisis múltiple de factores asociados con tiempo entre la toma de la muestra y el inicio del tratamiento.....	75
Tabla 11. Análisis post estimación del modelo.....	76

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1. Retraso de atención de pacientes con tuberculosis pulmonar.....	29
Figura 2. Diseño estudio de cohortes que evalúa el impacto en tiempo de inicio de tratamiento del diagnóstico de tuberculosis con Xpert MTB/RIF® en comparación con otras pruebas diagnósticas.....	40
Figura 3. Flujograma de selección de registros.....	61
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo entre la toma de muestra y el inicio del tratamiento por grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® positivo y no expuesto a la prueba o con resultado negativo.....	70

RESUMEN

La tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública reconocido a nivel mundial ya que constituye una de las principales causas de mortalidad por agentes infecciosos, representa una alta carga de enfermedad y genera costos significativos tanto para el paciente y su familia como para el sistema de salud. Uno de los factores que contribuye a la persistencia de la epidemia de tuberculosis en el mundo es la amplia brecha diagnóstica y terapéutica existente, por este motivo en 2011 la OMS sugirió la inclusión en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis del Xpert MTB/RIF®, prueba que no sólo demuestra un buen rendimiento diagnóstico sino que también ha acortado el tiempo de realización del mismo mostrando así impacto en indicadores de programas de tuberculosis y en resultados relevantes para el paciente. En Cali se introdujo el Xpert MTB/RIF® en 2013 alcanzando una cobertura promedio de 10,3% hasta 2019; sin embargo, fue hasta 2020 que se reglamentó a nivel nacional su inclusión en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis.

En este contexto, se evaluó el impacto en el tiempo de inicio de tratamiento de la inclusión del Xpert MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Cali durante el periodo 2015 – 2019 mediante un estudio retrospectivo de cohortes realizado a partir de datos aportados por el Programa Micobacterias de Cali y del Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle del Cauca. El grupo expuesto incluyó registros con resultado positivo de Xpert MTB/RIF® y el no expuesto incluyó registros sin prueba Xpert MTB/RIF® o resultado negativo. El desenlace se definió a partir del tiempo transcurrido desde la toma de la primera muestra de esputo hasta la fecha del inicio al tratamiento. El análisis se realizó mediante la construcción de curvas de supervivencia de Kaplan Meier y regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Se incluyeron 65 expuestos y 278 no expuestos, se excluyeron 87 registros porque presentaron el desenlace en tiempo cero. El 52% de los expuestos iniciaron el

tratamiento a los 5 días y el 50% de los no expuestos a los 6 días. Se registró una baja proporción de pacientes con demoras mayores a 180 días e incluso mayores a 1 año. El efecto del Xpert MTB/RIF® positivo en el tiempo de inicio a tratamiento dependió de la realización y el resultado de la baciloscopia, encontrándose la mayor razón de peligro para el inicio de tratamiento en casos en los que la baciloscopia no fue realizada (aHR 7,57 IC95% 1,01 - 56,22), seguido de cuando fue negativa (aHR 1,98 IC95% 1,30 - 3,02) y finalmente, cuando fue positiva (aHR 1,81 IC95 % 1,00 - 3,25). Además, se encontró que los individuos con ocupaciones no calificadas (aHR 0,70 IC95% 0,52 - 0,93) y que no fueron hospitalizados (aHR 0,77 IC95% 0,61 - 0,97) tuvieron un inicio de tratamiento más tardío que los individuos con ocupaciones calificadas y los que fueron hospitalizados, respectivamente. El modelo cumplió con el supuesto de proporcionalidad, aunque las categorías de la interacción entre Xpert MTB/RIF® y baciloscopia no fueron proporcionales.

En conclusión, se encontró que el resultado positivo del Xpert MTB/RIF® impactó en la toma de decisiones por parte del personal de salud para dar inicio más rápido al tratamiento antituberculoso dependiendo de la realización y resultado de la baciloscopia. La ocupación no calificada y el manejo ambulatorio requieren estudios adicionales para identificar las barreras para el inicio del tratamiento en estos contextos.

PALABRAS CLAVE: *tiempo de inicio de tratamiento, tuberculosis, Xpert MTB/RIF®, baciloscopia, cultivo.*

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Los tratamientos efectivos con medicamentos han estado disponibles desde la década de 1940; sin embargo, desde 1993 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una

emergencia de salud pública mundial debido al aumento constante de la enfermedad en todo el mundo. A pesar de la disminución de la incidencia en los últimos años, para el 2019 la tuberculosis se reportó como la decimotercera causa principal de muerte en todo el mundo y la causa principal por un solo agente infeccioso, comportamiento promovido por la aparición de tuberculosis farmacorresistente, la falta de cobertura universal de aseguramiento en salud y las grandes y persistentes brechas en la detección y el tratamiento. Desde entonces, la OMS no ha publicado estimaciones de mortalidad global pero para 2020 y 2021 se prevé que se ubique como la segunda causa principal de muerte por un solo agente infeccioso, siendo desplazada por el COVID-19 (1).

La población más pobre y socialmente excluida tiene la mayor carga de la enfermedad. Aproximadamente 100 millones de personas caen anualmente por debajo de la línea de pobreza como consecuencia de los elevados costos generados por la tuberculosis por lo que es considerada como una entidad que contribuye a la propagación del ciclo de pobreza – enfermedad (2). En este orden de ideas es indispensable el abordaje de los determinantes sociales de la salud (3) y el compromiso político de los gobiernos nacionales para promover la eliminación de la tuberculosis por medio de la cobertura universal en salud y mecanismos de protección social que faciliten el diagnóstico y tratamiento de forma gratuita y oportuna (4).

El impacto de esta problemática condujo a la ONU a incluir dentro de los objetivos de desarrollo del milenio el detener y empezar a revertir para el año 2015 la incidencia de tuberculosis (5). En este contexto, en el año 2014 la OMS anunció la estrategia “Fin a la Tuberculosis”, la cual tiene como finalidad erradicar la epidemia de tuberculosis en el mundo y planteó iniciativas para alcanzar en 2035 la disminución de la mortalidad por TB en 95% y reducir la tasa de incidencia de TB en 90% respecto a 2015 y para liberar a las familias de la carga económica que implican los gastos asociados al diagnóstico de TB. Esta estrategia enfatizó la

promoción de iniciativas que permitieran romper la cadena de transmisión de la enfermedad, reducir la mortalidad y prevenir las secuelas asociadas. Dentro estas se destacan el diagnóstico precoz de tuberculosis, la inclusión de pruebas de sensibilidad a los medicamentos antituberculosos y la intensificación de la investigación e innovación mediante el descubrimiento, desarrollo y aplicación rápida de nuevos instrumentos e intervenciones (6).

En 2015 la Resolución A/Res/70/L1 de la ONU "Transformando nuestro Mundo" estableció la "Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible" en la cual se establecen las Metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible identificadas por la OMS para la formulación de políticas y priorización en la asignación de recursos desde 2016-2030 y se ratifica el compromiso de continuar los esfuerzos para la erradicación de la tuberculosis (7).

Así también, para promover el cierre de las brechas de detección y tratamiento de la TB, en 2018 la OMS, en colaboración con la Alianza Stop TB y el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, lanzó una iniciativa llamada "Encontrar. Tratar. Todas" (Find. Treat. All.) con el fin de ampliar el acceso universal a la prevención y atención de TB y promover el compromiso multisectorial (4).

Gracias a estos esfuerzos, la tasa de incidencia de TB disminuyó en las últimas 2 décadas aproximadamente un 2% por año en todo el mundo y en 2017 la proporción de personas con TB que murieron a causa de la enfermedad fue del 16% en comparación con el 23% en el año 2000 (4), tendencia que fue revertida a partir de 2020 como consecuencia de la pandemia por COVID-19 (1).

La tuberculosis representa una alta carga financiera tanto para los pacientes y sus familias como para el sistema de salud. Según la OMS, en 2017 el costo promedio por paciente tratado fue de US \$1.224 para la TB sensible y de US \$7.141 para la MDR (4). Se ha determinado que los costos elevados pueden constituir una

importante barrera para la realización del diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno y adherencia al mismo (2) por lo que el progreso en la reducción de la carga de enfermedad de la TB depende de una financiación adecuada y sostenida en el tiempo que permita invertir en servicios de diagnóstico, tratamiento y prevención (8).

En Colombia en 2022, se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 17.341 casos de tuberculosis en todas las localizaciones correspondiendo el 86,14% a tuberculosis pulmonar (9).

Como parte de las medidas encaminadas a mejorar la cobertura y la calidad del diagnóstico, el tratamiento y la atención de las personas con TB farmacorresistente, se han desarrollado pruebas genotípicas que permiten el diagnóstico precoz de la tuberculosis y la rápida detección de resistencia a los fármacos antituberculosos. Entre estas se encuentra el ensayo Xpert MTB/RIF®, el cual no sólo permite el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en 2 horas con una sensibilidad y especificidad superior a la baciloscopia (10), sino que además es capaz de detectar resistencia a la rifampicina en este corto periodo de tiempo en comparación con un promedio de 75 días para las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos (11). Diversos estudios han reportado un impacto significativo en la disminución de las pérdidas de seguimiento antes del inicio del tratamiento y en la disminución del tiempo de inicio del mismo con el uso de esta técnica (12,13). Se ha determinado que con los métodos diagnósticos tradicionales, los pacientes con TB y baciloscopia negativa comenzaron la terapia después de una mediana de 58 días en comparación con una mediana de 4 días cuando se utilizó Xpert MTB/RIF® (11).

La inclusión del uso de Xpert MTB/RIF® en el algoritmo de diagnóstico de la TB y la TB-MDR ha demostrado ser costo efectiva cuando se aplica a todos los individuos con cuadro sugestivo de TB (11). Por este motivo la OMS emitió recomendaciones iniciales sobre su inclusión en el algoritmo diagnóstico a principios de 2011. En 2013

reiteró la recomendación del uso de Xpert MTB/RIF® para diagnosticar la tuberculosis pulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos y niños, destacando que en casos sugestivos de TB-MDR o TB asociada al VIH debe usarse como prueba de diagnóstico inicial. De acuerdo a la disponibilidad de recursos sugiere su uso para los demás casos, particularmente cuando es necesario realizar pruebas adicionales en pacientes con baciloscopias negativas (14).

A pesar de estas directrices internacionales, la implementación de Xpert MTB/RIF® aún presenta barreras. En Colombia la inclusión de las pruebas moleculares en el algoritmo diagnóstico de la tuberculosis es una política pública reciente (15). En la ciudad de Cali se ha estimado una cobertura de Xpert MTB/RIF® de 10,3% con equipos disponibles solo en el sector privado (16). Se requiere conocimiento sobre la utilidad de Xpert MTB/RIF® en resultados de interés para el paciente y el programa en la forma como se ha implementado en condiciones reales a nivel local. Por lo tanto, se propone responder a la pregunta ¿Cuál es el impacto en el tiempo de inicio a tratamiento de la inclusión del Xpert MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Cali durante el periodo 2015 – 2019?. Al evaluar la inclusión de esta prueba dentro del algoritmo diagnóstico de tuberculosis se espera contribuir con información clave para la toma de decisiones sobre el uso de pruebas moleculares de diagnóstico de TB en la ciudad y su implementación tanto a nivel regional como nacional.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. Situación actual de la TB en el mundo, Colombia y el Valle del Cauca

Según el Informe mundial de tuberculosis 2022 de la OMS, la pandemia de COVID-19 amenazó el logro de los objetivos mundiales de erradicación de la TB al ampliar las brechas de acceso diagnóstico y terapéutico como consecuencia de una menor

capacidad de los sistemas de salud para garantizar la prestación de servicios, la capacidad reducida de la población para buscar atención asociado a las restricciones impuestas y el temor al contagio por COVID-19 en los centros de salud y el redireccionamiento de recursos gubernamentales para el diagnóstico y manejo del COVID-19 (1).

El principal efecto en este sentido se evidencia en la disminución mundial de la notificación de casos en 2020 en comparación a 2019 con una recuperación parcial en 2021, lo cual sugiere un aumento de casos de TB sin diagnosticar y sin tratar con el consecuente desarrollo posterior de la enfermedad y aumento en la mortalidad. No obstante, en ausencia de datos confiables es difícil estimar la carga de la enfermedad durante la pandemia de COVID-19 (1). En las Américas se observó en 2020 un descenso en la notificación de casos del 16,8% respecto al 2019 (17).

En este contexto, la tuberculosis aún registra una mortalidad elevada y representa una alta carga de enfermedad, siendo su eliminación una meta lejana que implica sostenibilidad financiera para acelerar la reducción de casos y muertes. Sin embargo, para 2021 en la región de las Américas 22 países reportaron la disminución de fondos recibidos por el Fondo mundial de lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria comprometiendo así la sostenibilidad del financiamiento necesario para acelerar las acciones que pongan fin a la TB en la región (17).

Para 2021 se estimó que 10,6 millones de personas desarrollaron la enfermedad en todo el mundo (IC 95%: 9,9–11 millones), el 56,5% de todos los casos se registraron en hombres, 32,5% en mujeres y 11% en niños; 6,7% de todos los casos se presentaron en personas coinfectadas con VIH. Esto corresponde a un aumento del 4,5% respecto al estimado para 2020. Así también, la tasa de incidencia de TB (nuevos casos por 100.000 habitantes por año) aumentó 3,6% entre 2020 y 2021, revirtiendo el logro de disminuciones globales del 2% por año alcanzado en los últimos 20 años. Dos tercios de los casos se encontraban en 8 países: India (28%),

Indonesia (9,2 %), China (7,4 %), Filipinas (7,0 %), Pakistán (5,8 %), Nigeria (4,4 %), Bangladesh (3,6 %) y República Democrática del Congo (2,9 %). Estos, junto a otros 22, conforman los 30 países con alta carga de TB que concentran el 87% de los casos en el mundo. El 2,9% de los casos corresponde a la Región de las Américas de la OMS (1).

A nivel regional, según el Informe 2021 de Tuberculosis en las Américas, para 2020 más de la mitad de los casos se concentran en cuatro países: Brasil (33%), Perú (13,1%) y México (10,7%). Colombia ocupa el 5to lugar, aportando el 6,5% de la carga regional. La mayoría de países de la región, y entre ellos Colombia, no cuentan con información acerca de la proporción de hogares que enfrentan gastos catastróficos secundariamente a la TB (17).

En Colombia durante 2021 se notificaron al sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) 14.470 casos de tuberculosis en todas las localizaciones con una tasa de incidencia de 26,53 por 100.000 habitantes (Numerador: casos reportados al SIVIGILA; Denominador: proyecciones poblacionales estimadas del Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 del Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE). La tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar fue de 22,36 por 100.000 habitantes (18).

Hasta el año 2022 se notificaron al SIVIGILA 17.341 casos de tuberculosis, correspondiendo el 86,14% a tuberculosis pulmonar. Durante este periodo, el Distrito de Cali fue la segunda entidad territorial con mayor prevalencia de tuberculosis con 8,4% de los casos totales a nivel nacional y registró la tercera tasa de incidencia del país con 60,33 casos por 100.000 habitantes (9).

Para 2022 el mayor riesgo de presentar la enfermedad se detectó en individuos de sexo masculino (RR: 1,99; IC: 1,90 – 2,09 $p < 0,0001$), el grupo etario entre los 25 a 34 años (RR: 1,40; IC: 1,33 – 1,48; $p < 0,0001$), mayores de 65 años (RR: 2,34; IC:

2,22 – 2,48; $p < 0,0001$), individuos que viven en cabecera municipal (RR: 1,93; IC: 1,81 – 2,06; $p < 0,0001$) y en etnias indígenas que viven en el área rural (RR: 5,83; IC: 5,28 – 6,43; $p < 0,0001$). Las comorbilidades principalmente asociadas se encontraron la desnutrición (16,7% de los casos), coinfección por VIH (11,9% de los casos), diabetes (9,3% de los casos) y (EPOC 7,7% de los casos). Las poblaciones en condiciones de vulnerabilidad están representadas principalmente por población privada de la libertad (6,5 %), población indígena (4,66 %), habitante de calle (3,1%) y trabajadores de la salud (1,5%) (19).

La tuberculosis farmacorresistente sigue representando un problema crítico de salud pública. La OMS estima que en 2021 se presentaron 450.000 casos incidentes (IC 95 % 399.000–501.000) en todo el mundo de TB MDR; un aumento del 3,1% respecto a 2020 atribuido al aumento de la incidencia de TB asociada al impacto de la pandemia de COVID-19 en la detección de TB. Tres países representan casi la mitad de los casos mundiales de TB MDR: India (26%), la Federación de Rusia (8,5%) y Pakistán (7,9%) (1). Colombia concentra el 4% de los casos de TB MDR notificados en la región de las Américas (17).

Para 2021, la TB causó un estimado de 1,4 millones de muertes en personas VIH negativas (IC 95% 1,3–1,5 millones) y 187.000 muertes en personas VIH positivas (IC 95% 158.000–218.000), datos que invierten la tendencia presentada entre 2005 y 2019 (1). En 2022 no se analizaron tasas de mortalidad preliminar para Colombia, el último análisis se realizó en 2019 (con corte a semana epidemiológica 24) encontrando una tasa de mortalidad preliminar de 0,71 casos por 100.000 habitantes (Numerador: casos reportados durante este periodo al SIVIGILA en los que se identificó tuberculosis como causa de muerte. Denominador: basado en proyecciones poblacionales del DANE). La letalidad preliminar para este periodo fue de 5,43% (19).

Para 2025 la meta es que más del 90% de los casos nuevos diagnosticados sean por medio de pruebas rápidas recomendadas por la OMS, no obstante, el logro de este objetivo depende de la voluntad política, adaptación y difusión de guías de manejo y de algoritmos diagnósticos, así como los recursos financieros para la adquisición de insumos y mantenimiento de los equipos. A nivel mundial el uso de pruebas moleculares, si bien viene en aumento, sigue siendo limitado. En 2021 se usaron como prueba de diagnóstico inicial en solo el 38% de los casos respecto al 33% en 2020 y 28% en 2019. Así mismo, en las Américas ha aumentado la disponibilidad de pruebas moleculares, para 2020 la proporción de casos nuevos diagnosticados por medio de pruebas rápidas recomendadas por la OMS fue del 27%. Se espera que la adquisición de equipos de diagnóstico molecular suscitado por la pandemia de COVID 19 incremente la capacidad diagnóstica con pruebas moleculares (1,17).

A pesar de las recomendaciones internacionales, en Colombia la reglamentación del uso de las pruebas moleculares para el diagnóstico de tuberculosis se ha hecho en forma reciente mediante la Resolución 227 de 2020 del Ministerio de Protección Social que reglamenta su inclusión en los algoritmos diagnósticos de tuberculosis como una prueba diagnóstica de elección y se clasifica como componente del cuidado primario contemplado en el plan de Beneficios en Salud, como un intento de eliminar la barrera de acceso a la prueba (15). Sin embargo, a pesar de esta estrategia, para 2022 en nuestro medio la baciloscopia continúa siendo la prueba más realizada para el diagnóstico utilizándose en el 80,9% de los casos, el cultivo en el 59,1% de los casos y la histopatología en 6,6% de los casos. La prueba molecular se utilizó en el 38,7% de los casos registrando un aumento del 10,9% respecto al año 2020 y resultando positiva en el 87,7% de los mismos. Las poblaciones con mayor acceso a la prueba fueron la población privada de la libertad (53 %), menores de 15 años (28%) y habitantes de calle (28%). Por el contrario, la población con VIH (21%) y la población indígena (12%) son los que tienen menor

acceso a la prueba. En 2021, Cali registró un aumento del 35 % en la realización de pruebas moleculares comparando con 2019 (19).

2.2. Patogénesis

La tuberculosis es una entidad cuyos agentes etiológicos son las micobacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (en adelante *M. tuberculosis*) y que comprende diferentes especies como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium mungi* y *Mycobacterium orygis*. Se caracterizan por ser bacilos no móviles, aerobios, con pared celular con un alto contenido de lípidos de alto peso molecular y que puede afectar prácticamente todos los órganos del ser humano, siendo su principal órgano blanco el pulmón (20).

M. tuberculosis fue descubierto el 1882 por Robert Koch e históricamente se ha asociado a desnutrición, hacinamiento y a precarias condiciones de vida. Hasta 1946 se asoció a una mortalidad cercana al 100% en ausencia de un tratamiento eficaz. Gracias a la implementación de la estrategia farmacológica combinada se observó una notable disminución en la incidencia de tuberculosis a nivel mundial. Sin embargo, a partir de 1985, la pandemia de VIH impulsó la carga global de la enfermedad principalmente en países con recursos limitados y sistemas de salud con infraestructura frágil. La inmunosupresión secundaria a otras causas, así como la coexistencia de comorbilidades influyen en la adquisición, reactivación y propagación de la enfermedad (20).

La infección por *M. tuberculosis* inicia con la inhalación de partículas infecciosas provenientes de las secreciones aerosolizadas que expulsan los pacientes al toser, estornudar o hablar y que alcanzan la vía aérea distal. En este lugar son fagocitadas por los macrófagos alveolares iniciándose la activación de los mismos y

consecuentemente a la activación de la respuesta inmune adaptativa, principalmente dependiente de linfocitos T CD4+ con el fin de contener la infección. Dependiendo del tiempo de exposición al inóculo y del estado inmune del hospedero puede darse la contención de la infección, la progresión a compromiso pulmonar exclusivo o en casos más graves a infección diseminada la cual presenta un alto riesgo de mortalidad (20). Las manifestaciones patológicas varían dependiendo de la intensidad de la reacción de hipersensibilidad y de la carga micobacteriana. Si la carga antigénica es baja y la reacción de hipersensibilidad tisular es grave se produce la formación de un granuloma. Si la carga de antígenos es elevada y la hipersensibilidad es grave hay mayor tendencia a la necrosis tisular caseosa. Si la reacción de hipersensibilidad es leve, la reacción del tejido puede ser inespecífica y producir tuberculosis no reactiva (20).

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas de acuerdo a la edad del paciente y la carga bacilar, yendo desde la ausencia de síntomas en tuberculosis temprana, hasta síntomas constitucionales, linfadenitis regional y síntomas respiratorios crónicos (predominantemente tos productiva y hemoptisis) u otros síntomas de acuerdo al lugar del compromiso infeccioso como lo son hematuria o piuria estéril en tuberculosis renal, deterioro del estado de consciencia y/o la presentación de convulsiones en tuberculosis meníngea o la presentación de fracturas patológicas en tuberculosis ósea. En pacientes con VIH e inmunodeprimidos por otras causas, las manifestaciones clínicas dependen del grado de inmunocompromiso. En SIDA avanzado suele haber ausencia de cavitaciones, mayor riesgo de progresión a falla respiratoria y una incidencia mayor de enfermedad extrapulmonar rápidamente progresiva que a menudo es mortal (20).

Los hallazgos físicos no son específicos y dependen de la ubicación de la infección. En caso de compromiso pulmonar pueden evidenciarse agregados respiratorios y/o ausencia del murmullo vesicular, ante compromiso gastrointestinal puede evidenciarse distensión abdominal e incluso signos de abdomen agudo en caso de

ruptura de víscera hueca. En caso de tuberculosis meníngea puede cursar con focalización motora y rigidez nuchal. Otras manifestaciones inespecíficas son la emaciación, la anemia normocítica normocrómica, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, hiponatremia asociada a síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) o a tuberculosis suprarrenal. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado irregular o nodular en las áreas apical o subapical posterior de los lóbulos superiores o el segmento superior de un lóbulo inferior que puede asociarse con la presencia de cavidades. Estas lesiones pueden caracterizarse más fácilmente mediante tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear (20).

2.3. Diagnóstico microbiológico

Baciloscopia: es la visualización del bacilo mediante el análisis microscópico de cualquier líquido o material biológico con la tinción ácido-alcohol resistente o tinción de Ziehl-Neelsen. Para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar usualmente la muestra de elección es el esputo; sin embargo, también se puede hacer con muestras de lavado broncoalveolar o aspirado de contenido gástrico cuando no es posible su obtención. En esputo tiene una sensibilidad de aproximadamente el 60%, que aumenta 10% con la recolección de una segunda muestra de esputo y 2% con un tercero por lo que se recomienda analizar tres muestras. Dada su baja sensibilidad, la no observación de BAAR no descarta el diagnóstico de TB. En pacientes con VIH la sensibilidad es significativamente menor ya que suelen tener una menor carga bacilar, subrayando la importancia de contar con otros métodos que puedan proporcionar un diagnóstico temprano. Tiene una especificidad cercana al 100%. El resultado permite una estimación aproximada del número de BAAR detectados (y el grado de contagiosidad) y su variación orienta sobre la eficacia del tratamiento (20,21).

Tinción de auramina-rodamina: es una variante de la tinción ácido-alcohol resistente en la que hay una modificación del proceso de decoloración de ácido-alcohol para ser vista por microscopía de fluorescencia (20).

Detección de antígenos micobacterianos en la orina: tiene utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes con SIDA avanzado. El antígeno diana más estudiado es el lipoarabinomano (LAM), el cual se encuentra en la pared celular. En pacientes con recuentos de células T CD4 inferiores a 50 células/mm³, la sensibilidad oscila entre 56% a 85% con una especificidad superior al 88%. En personas sin VIH la sensibilidad es inferior al 25% (20).

Pruebas de hipersensibilidad cutánea: o prueba de tuberculina, la cual está compuesta por un derivado de proteína purificada (PPD) proveniente de la micobacteria. Se inyecta en la cara palmar del antebrazo produciendo un habón. La reacción se lee en 48 a 72 horas y la positividad se define por el diámetro de la induración de acuerdo a tres puntos de corte: 5 mm para inmunosuprimidos y contactos recientes de pacientes con TB activa, 10 mm para otros grupos de alto riesgo (trabajadores de la salud por ejemplo) y 15 mm para grupos de bajo riesgo. La positividad de la tuberculina aparece de 3 a 9 semanas después de la primoinfección y marca el desarrollo de la inmunidad celular y la hipersensibilidad tisular. En la mayoría de los casos la infección se logra controlar, y la única evidencia de infección es una prueba cutánea positiva (20).

Ensayos de liberación de interferón: miden la respuesta inmune celular del huésped a los antígenos de *M. tuberculosis* en muestras de sangre completa. Quantiferon-TB cuantifica la liberación de interferón- γ de los linfocitos en sangre incubada durante 12 horas con tres antígenos de *M. Tuberculosis* (ESAT-6, CFP10 y TB7), los cuales están ausentes en la vacuna BCG y en la mayoría de micobacterias no tuberculosas. El ELISPOT también detecta respuestas de células T a antígenos de *M. tuberculosis* ESAT-6 y CFP10 (20,22).

Una reacción negativa a la tuberculina o un ensayo de liberación de interferón y no excluye la tuberculosis, en particular en pacientes inmunocomprometidos que pueden cursar con anergia (20).

Cultivo para *M. tuberculosis*: es el estándar de oro para detectar la infección activa por *M. tuberculosis* y el único método válido para evaluar el seguimiento del enfermo y asegurar la curación. Hay tres tipos de medios de cultivo para micobacterias:

§ A base de huevo sólido (Lowenstein-Jensen): requieren de 3 a 8 semanas de incubación para la detección de organismos.

§ A base de agar sólido (Middlebrook 7H11): requieren de 3 a 8 semanas de incubación para la detección de organismos.

§ A base de caldo líquido (Middlebrook 7H12): requieren de 1 a 3 semanas de incubación para la detección de organismos.

Los medios sólidos permiten determinar detalles como la morfología de las colonias, la detección de cultivos mixtos permiten la cuantificación del crecimiento y el patrón de resistencia por lo cual se sugiere el uso de medios líquidos y sólidos en conjunto. Una vez las micobacterias se han identificado en el cultivo se procede a la especiación, la cual complementa el diagnóstico clínico y es útil para la investigación epidemiológica (20).

Pruebas rápidas de identificación inmunocromatográfica: se realizan mediante la detección del antígeno de la proteína 64 (MPT-64) el cual es específico del complejo de *M. tuberculosis* y se secreta durante el crecimiento micobacteriano. Existen varios ensayos (Capilia TB®, Taunus, Japón; SD TB Ag MPT64®, Standard Diagnostics, Corea del Sur; BD TBclD®, Becton Dickinson, Sparks, MD) que reportan sensibilidad entre 98,6% y 100% y especificidad entre 97,9 % y 100%. Los resultados están disponibles en 15 minutos y pueden variar si la especie del cultivo

es *M. bovis* y *M. bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ya que algunas cepas de estas especies no producen el antígeno. En 2007 la OMS recomendó la identificación rápida de *M. tuberculosis* en cultivo líquido con este método (23,24).

Pruebas de Susceptibilidad a Medicamentos: pueden ser directas si se usa la muestra de esputo directamente en la prueba o indirectas si necesita cultivar una cepa previamente. Entre ellas se encuentran:

1. *Método de las proporciones o de Canetti y Grosset:* se realiza en medio de Löwenstein-Jensen y compara el número de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos. El resultado se interpreta a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco. Es el estándar de oro para sensibilidad a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin. El resultado se obtiene a los 60 a 90 días ya que la muestra es primero cultivada (21,25).

2. *Método de Wayne:* es el estándar de oro para detectar resistencia a pirazinamida. Se realiza en colonias de un cultivo fresco en Löwenstein-Jensen y se basa en la detección de la enzima pirazinamidasa la cual hidroliza la pirazinamida a ácido pirazinoico (forma activa de la pirazinamida contra la bacteria) (21,25).

3. *Pruebas de óxido – reducción:* o pruebas colorimétricas como la prueba de Griess y las pruebas que usan como indicadores al azul de alamar, MTT (sales de tetrazolio) y resazurina. El resultado se obtiene entre 7 a 18 días por método indirecto) o 21 a 28 días por método directo (21,25).

4. *Ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica (MODS):* es un método rápido y de bajo costo que permite realizar el diagnóstico oportuno de tuberculosis y detección temprana de cepas resistentes a isoniácida y rifampicina usando un cultivo en medio líquido de muestras de esputo

descontaminadas y resuspendidas en caldo Middlebrook 7H9 suplementado. Esta muestra se ubica en una placa de 24 pozos y mediante un microscopio óptico de luz invertida se puede visualizar el bacilo en un promedio de 7 días (21,26).

5. *BACTEC MGIT 960®* (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Inc.): contiene el medio de cultivo Middlebrook 7H9 y permite obtener resultados en un menor tiempo que el método de las proporciones 86,5 días por método directo y 9,9 días por método indirecto) pero tiene un costo mucho más alto. Tiene sensibilidad de 100% para isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina (21,25).

6. *Pruebas con fagos*: se basan en la habilidad de los micobacteriófagos. Un ejemplo es FASTPlaque-RIF®, versión que permite la detección de resistencia a rifampicina a las 48 horas de obtener un cultivo positivo (21,25).

7. *Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification tests; NAAT)*: constituyen una técnica para la detección directa de ADN de *M. tuberculosis* en muestras clínicas, principalmente en esputo. A la fecha hay una gran gama de pruebas genotípicas aprobadas por OMS para el diagnóstico de TB y de genes de resistencia a antituberculosos (27). Dentro de estas se encuentra el **Xpert MTB/RIF®** (Cepheid, Sunnyvale, CA), el cual es capaz de detectar mutaciones en la región determinante de la resistencia a la rifampicina (RRDR) ubicada en el gen *rpoB* que codifica la subunidad β de la ARN polimerasa y se correlaciona con más del 96% de la resistencia a RIF, su presencia se considera un marcador sustituto para la TB-MDR.

Entre sus ventajas destaca que es fácil de realizar y se obtienen resultados en 2 horas (11). Como prueba de diagnóstico inicial para tuberculosis pulmonar en adultos que reemplaza la baciloscopia, en comparación con el cultivo como estándar de referencia, el Xpert MTB RIF presenta una sensibilidad combinada del 89% (IC 95%: 85-92%) y especificidad del 99% (IC 95%: 98- 99%). Como prueba

complementaria tras obtener un resultado de baciloscopia negativo, se reportó sensibilidad del 67% (IC 95%: 60-74%) y especificidad del 99% (IC95%: 95-99%). En casos de tuberculosis con baciloscopia y cultivo positivo, la sensibilidad combinada fue del 98% (IC 95%: 97-99%) y en pacientes con VIH, la sensibilidad fue del 86% (IC 95%: 76-92%). En resumen, el Xpert MTB/RIF® aumentó la detección de tuberculosis pulmonar en un 23% de los casos confirmados por cultivo (IC 95%: 15-32%) en comparación con la baciloscopia. En lo que respecta a la detección de resistencia a rifampicina en casos de tuberculosis pulmonar en adultos se demostró sensibilidad del 95% (IC 95%: 90-97%) y especificidad del 98% (IC 95%: 97-99%) (10). En población pediátrica (0-15 años) la sensibilidad reportada para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar es del 62% (IC 95%: 51-73) y especificidad 98% (IC 95%: 97-99). En esta población, la sensibilidad para detectar la resistencia a la rifampicina es del 86% (IC 95%: 53–98) y especificidad del 98% (IC 95%: 94–100) (28).

Se puede usar en muestras no respiratorias, siendo útil en el diagnóstico de la TB extrapulmonar. El Xpert MTB/RIF® presenta agrupadamente sensibilidad de 77% (IC 95%: 66% – 85%) y especificidad de 97% (IC 95%: 94% – 98%), en tejidos o aspirados de ganglios linfáticos sensibilidad de 87% (IC 95%: 75% – 95%) y especificidad de 92% (IC 95%: 81% – 97%), en jugo gástrico sensibilidad de 86% (IC 95%: 67% – 98%) y especificidad de 98% (IC 95%: 98% – 100%), en líquido cefalorraquídeo sensibilidad de 69% (IC 95%: 54% – 81%) y especificidad de 97% (IC 95%: 95% – 98%), en orina sensibilidad de 70% (IC 95%: 53% – 95%) y especificidad de 94% (IC 95%: 71% – 99%) y en líquido pleural sensibilidad de 37% (2 IC 95%: 6% –50%) y especificidad de 98% (IC 95%: 95% – 99%) (28).

Como estrategia para mejorar la sensibilidad de la técnica en la detección de resistencia a rifampicina y en pacientes con baciloscopia negativa y VIH, se desarrolló el ensayo Xpert MTB/RIF® Ultra. Este usa la misma plataforma que el Xpert MTB/RIF® convencional e incorpora dos objetivos de amplificación multicopia

diferentes (IS6110 e IS1081), una cámara de reacción de ADN más grande y amplificación de ácido nucleico totalmente anidada, ciclos térmicos más rápidos y fluidos y enzimas mejorados. Para mejorar la precisión de la detección de resistencia a la rifampicina, incorpora un análisis basado en la temperatura de fusión en lugar de PCR en tiempo real. Su rendimiento diagnóstico fue comparado con el de Xpert MTB/RIF® determinando que no es inferior a este para la detección de MTB y para la detección de resistencia a rifampicina (29).

La resistencia a INH está codificada por el gen de la catalasa peroxidasa (katG), el gen inhA involucrado en la biosíntesis de ácidos grasos, el gen ahpC, el gen oxyR y el gen kasA. El resultado se obtiene en 2-6 horas dependiendo de la prueba. Pruebas como el Amplified *M. tuberculosis* Direct test® (AMTD; GenProbe Inc.), el Amplicor MTB test® (Roche) y el Cobas Amplicor® (Roche) permiten la detección de *M. tuberculosis* en muestras de esputo. INNO-LiPA Rif TB® (Innogenetics, Zwijndrecht, Bélgica) detecta resistencia a RIF en cultivos aislados. Por su parte el Genotype MTBDRplus® (Hain Lifescience, Nehren, Alemania) detecta mutaciones específicas de los genes rpoB, katG e inhA. Se usa en método indirecto y directo cuando el frotis es positivo (20).

2.4. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Previo a la disponibilidad de quimioterapia efectiva, la mortalidad por tuberculosis era cercana al 100%. Posterior a su advenimiento, la curación de la enfermedad se convirtió en el objetivo principal del tratamiento. Los pacientes que reciben tratamiento apropiado se vuelven no infecciosos a las 2 semanas aproximadamente en casos sensibles, por lo que se considera que el diagnóstico y tratamiento tempranos son la estrategia más eficaz para el control de la tuberculosis. La falta de adherencia al tratamiento ha promovido el desarrollo y propagación de cepas que presentan resistencia a los fármacos antituberculosos, la cual se clasifica de acuerdo a los siguientes patrones (20):

Monorresistencia: si presenta patrón de resistencia a un medicamento anti TB de primera línea. Dentro de esta se encuentra la resistencia exclusiva a rifampicina (RR) en la cual los resultados de los regímenes de 6 meses son deficientes, reportándose falta de conversión o recaída mayor al 50%, por lo que requieren manejo por 18 a 24 meses.

Polirresistencia: si presenta resistencia *in vitro* a más de un fármaco antituberculoso sin cumplir criterio para MDR.

Multidrogorresistencia (TB–MDR): definida como resistencia primaria a RIF e INH con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea. El tratamiento de la TB-MDR debe basarse en el resultado de pruebas de sensibilidad para los medicamentos de segunda línea.

Pre Extremadamente Resistente (Pre–XDR): si presenta patrón de resistencia MDR y concomitantemente es resistente a una fluoroquinolona o a un inyectable de segunda línea pero no a ambos.

Extremadamente resistente (TB–XDR): presenta resistencia a fluoroquinolonas y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea concomitantemente. Su tratamiento generalmente se asocia a resultados deficientes. Se recomienda el tratamiento con al menos cinco medicamentos a los que se demuestre susceptibilidad (29).

La presentación de resistencia a los medicamentos se asocia a altas tasas de diseminación de la enfermedad y fracaso terapéutico, por lo que los sistemas de salud han evolucionado en la creación de programas especializados para el control de la propagación de la enfermedad y la prevención de la inducción de resistencia mediante la creación de servicios de tratamiento de la tuberculosis, incluyendo el

Tratamiento Acortado Directamente Supervisado (20). La efectividad del manejo se basa en 2 máximas farmacológicas que son la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y garantizar la administración de un tratamiento prolongado para erradicar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico. Se describen las siguientes opciones terapéuticas (21):

Medicamentos antituberculosos de primera línea: son los más eficaces, los mejor tolerados, con menor número de reacciones adversas o efectos secundarios y los más baratos.

Isoniacida (INH): ejerce efecto bactericida en las poblaciones bacilares metabólicamente activas y en crecimiento continuo por lo que es el principal fármaco utilizado en la terapia y debe incluirse en todos los regímenes, a menos que se compruebe resistencia a la misma. Actúa inhibiendo la síntesis de en la pared de la micobacteria y los efectos adversos más importantes son la hepatitis y la neuropatía periférica (20,21).

Rifampicina (RIF): es el fármaco de elección para eliminar la población en fase de multiplicación esporádica por la rapidez del comienzo de su acción esterilizante (15-20 minutos), considerándose el segundo agente antituberculoso fundamental en la terapia. Adicionalmente, previo a su descubrimiento, el tratamiento debía extenderse por 18-24 meses para asegurar la curación, con su inclusión logró acortarse a 9 meses por el rápido efecto bactericida y esterilizante y posteriormente se acortó a 6 meses al asociarse con PZA. Suprime la síntesis de ARN uniéndose a la subunidad β de la ARN polimerasa micobacteriana codificada por el gen *rpoB*. La complicación más importante de RIF es la hepatitis, la cual es más frecuente en regímenes combinados con INH. Ejerce inducción en las citocromo oxidasa P-450 hepáticas causando muchas interacciones farmacológicas que deben ser tenidas en cuenta previo a su formulación para definir si se requiere ajustar la dosis o

realizar cambios en la terapéutica. Como alternativa a esta puede usarse Rifapentina o Rifabutina (20,21).

Pirazinamida (PZA): es el medicamento más activo frente a la población bacilar en fase de inhibición ácida, lo cual la convierte en componente esencial del régimen de duración semestral. Actúa inhibiendo el sistema FAS I en la síntesis del ácido micólico de la micobacteria. Se asocia a hepatotoxicidad que puede potenciarse con la administración concomitante de otros medicamentos de primera línea. Otros efectos secundarios incluyen hiperuricemia, poliartralgias no inflamatorias y gota (20,21).

Etambutol (EMB): actúa inhibiendo la transferencia de los ácidos micólicos a la pared celular y la síntesis de arabinogalactano; su principal efecto adverso es la toxicidad ocular por lo que la evaluación de la agudeza visual y la discriminación del color se debe realizar al inicio y mensualmente durante la terapia. La elevada tasa de resistencia inicial a INH obligó a la adición de un cuarto fármaco a la fase inicial del tratamiento por la elevada carga bacilar de la misma. Inicialmente se consideró como cuarto fármaco la estreptomicina (STM) pero, dado que también presenta una alta tasa de resistencia, se prefiere el uso de EMB para proteger del desarrollo de las mismas. Adicionalmente la STM debe aplicarse por vía intramuscular, lo cual dificulta la adherencia. (20,21).

Estreptomicina (STM): tiene efecto bactericida extracelular. Como ya se describió, su uso está limitado por las altas tasas de resistencia, administración parenteral, nefrotoxicidad y ototoxicidad (20,21).

El régimen bactericida actual para casos sensibles consta de 2 meses de tratamiento con INH (5 mg/kg; máximo 300 mg/día), RIF (10 mg / kg; máximo 600 mg/día), PZA (25 mg / kg, máximo 2 g/día) y EMB (15 mg / kg) una vez al día por vía oral. Posteriormente se inicia la "fase de continuación" con INH y RIF por 4

meses más (20). Se ha demostrado que en pacientes con cultivos susceptibles a fármacos inicialmente los regímenes de 4 meses han presentado tasas de recaída del 2% (IC95% 1- 5%) durante 5 años de seguimiento y del 4% (IC95% 1- 7%) en pacientes con baciloscopia positiva y cultivos negativos inicialmente (30). En los pacientes con VIH y enfermedad cavitaria se recomienda extender la fase de continuación a 7 meses (total 9 meses de tratamiento) (20,21).

Medicamentos antituberculosos de segunda línea: suelen ser menos eficaces o más tóxicos. Incluyen etionamida, cicloserina, terizidona, amikacina, kanamicina, capreomicina, tioacetazona, ácido paraaminosalicílico (PAS), bedaquilina y fluoroquinolonas. De este último grupo moxifloxacino y el levofloxacino tienen la mayor actividad. Aunque algunos autores las clasifican dentro de la primera línea de tratamiento no deben usarse como tales, sino reservarse para pacientes con intolerancia a estos o con tuberculosis farmacorresistente (20).

Medicamentos antituberculosos de tercera línea: tienen menos actividad contra *M. tuberculosis* que los de segunda línea. Se administran como terapia complementaria en pacientes con TB-XDR. Incluyen amoxicilina-clavulanato, claritromicina, clofazimina y linezolid (20,21).

2.5. Tratamiento Acortado Directamente Supervisado

También se conoce como DOTS por sus siglas en inglés (directly observed therapy short course). Es una estrategia implementada en 1958 con el objetivo de disminuir las altas tasas de resistencia asociada a mala adherencia al tratamiento por medio de la adecuada conexión entre los servicios clínicos y de laboratorios, la realización de la baciloscopia como prueba de rutina y la creación de un sistema de información. Se ensayó en 5 países alcanzando tasas elevadas de curación. Sin embargo, la epidemia de VIH y la falta de implementación mundial de la estrategia impidió el éxito de la misma por lo que en 1994 la OMS declaró la TB como “Emergencia

Mundial” y reglamentó el DOTS basado evidencia recopilada por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICter). Contiene 5 puntos (21):

1. Voluntad política.
2. Establecer una red mínima de laboratorios con capacidad de realizar baciloscopias para mejorar el acceso a las mismas
3. Administrar tratamientos acortados y directamente supervisados a todos los enfermos.
4. Asegurar un abastecimiento de medicamentos e insumos para el funcionamiento del programa.
5. Elaborar e implantar un sistema de registro e información que permita evaluar el Programa Nacional de TB (PNT) periódicamente y que sea la base para la demanda de material y medicamentos.

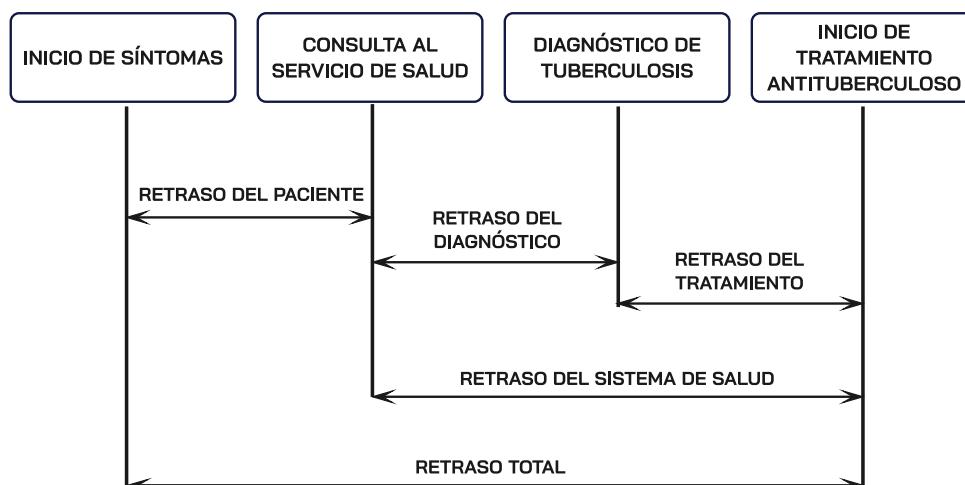
Debe hacerse seguimiento mensual con cultivos de esputo para verificar la negativización (la cual se espera suceda al cabo de 2 meses de terapia) o fracaso del tratamiento en caso de persistir positivos después de 4 meses de tratamiento. Las principales causas del fracaso del tratamiento incluyen la resistencia, la falta de adherencia y la mala absorción de los medicamentos antituberculosos (20). Para definir el manejo se requieren pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de primera y segunda línea y en ocasiones se hace necesaria la genotipificación. La duración de la terapia debe definirse de acuerdo al perfil de resistencia. En caso de retratamientos se realizará manejo individualizado de acuerdo a si se trata de una recaída, fracaso o abandono total o parcial de la medicación (20,21).

2.6. Retrasos en el diagnóstico y el tratamiento de la TB Pulmonar

Se ha demostrado que los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento de la TB son problemas que contribuyen a la alta carga de enfermedad y conllevan un peor

pronóstico debido a que contribuyen a estados de enfermedad avanzados. La demora en el inicio del tratamiento puede deberse a la demora de los pacientes en buscar atención médica o a la demora del sistema de salud para hacer un diagnóstico rápido y preciso que culmine en el posterior inicio del tratamiento, por lo que se ha considerado que la alta tasa de éxito del tratamiento DOTS puede complementarse con medidas para acortar el retraso en el diagnóstico. En este contexto, se describen en la literatura las siguientes definiciones de retraso (Figura 1):

Figura 1. Retraso en la atención de pacientes con tuberculosis pulmonar.
Adaptado de Asefa *et al* (31).



- Retraso diagnóstico: intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de TB pulmonar. Este consta de 2 componentes:

§ Retraso diagnóstico relacionado con el paciente: intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera búsqueda de atención en un proveedor de atención médica (31–33).

§ Retraso diagnóstico relacionado con el sistema de salud: intervalo de tiempo entre la búsqueda de atención en un proveedor de atención médica y el diagnóstico de TB pulmonar (31–33).

- Retraso del tratamiento: se define como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento DOTS. La literatura reporta el uso de la mediana de tiempo como punto de corte para comparar pacientes con retraso bajo ($\leq$ la mediana) y retraso alto ($>$ el valor de la mediana) (33,34). Para el caso de TB-MDR, la OMS sugiere usar como indicador de retraso la media en días de los casos confirmados registrados durante 6 meses (35).
- Retraso total: intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento DOTS.

2.7. Tiempo de inicio de tratamiento

Inicialmente se planteó la definición correspondiente al intervalo de tiempo entre la obtención de la primera prueba diagnóstica positiva y el inicio del tratamiento. No obstante, al explorar los datos se encontró ausencia y mala calidad de los mismos respecto a la fecha de resultado, incluso se tuvieron en cuenta datos del 2020. De acuerdo a lo previo se redefinió como el intervalo de tiempo desde la toma de la primera muestra para prueba diagnóstica y el inicio del tratamiento ya que esta información fue más consistente. En lo que respecta a la estimación de un punto de corte que permita establecer el tiempo ideal de inicio de tratamiento la literatura ofrece resultados variables a pesar de usar la misma definición. La literatura reporta tiempos de inicio del tratamiento cortos cuando el diagnóstico se hace con baciloscopia positiva. En este contexto, una revisión retrospectiva un panel de expertos definió como tiempo "aceptable" entre la positividad de la baciloscopia y el comienzo del tratamiento de 0-3 días, encontrando que el 86% de la población estudiada inició tratamiento durante este periodo (36). Un estudio transversal realizado en Siria reportó duración media entre el diagnóstico y el inicio del

tratamiento de 2,9 días con mediana de retraso de inicio de tratamiento de 1 día desde el diagnóstico (33).

No obstante, otro estudio que evaluó el Xpert MTB/RIF® en individuos indistintamente del resultado de la baciloscopia reporta como punto de corte las medianas en días entre la fecha de confirmación de TB-MDR y el inicio de tratamiento de 105 días (RIC 61-167) para establecer los retrasos breves del tratamiento (<105 días) y los retrasos prolongados (> 105 días). El sexo femenino, la edad > 30 años y el contacto previo con pacientes que tenían TB-MDR , también influyeron en los retrasos en el inicio del tratamiento (34). Otro estudio evaluó el uso de Xpert MTB/RIF® en pacientes con baciloscopia positiva o con resultado negativo pero con anomalías radiográficas sugestivas de TB pulmonar, la mediana del tiempo hasta el inicio del tratamiento de TB-MDR disminuyó a 10 días (rango intercuartil [RIQ] 6-16) en 2014 de 20 días (RIC 12-40, P, 0.001) en 2013 (37). Un estudio retrospectivo realizado en Kazajstan mostró una mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de primera línea de 3 días (RIC 1-7), y hasta el inicio del tratamiento de segunda línea 7 días (RIC 4-16) (38).

Por otro lado, en pacientes con baciloscopias negativas se prolonga el tiempo de inicio del tratamiento y se hace evidente el beneficio de la realización del diagnóstico con Xpert MTB/RIF®. Una revisión retrospectiva realizada en individuos con muestras negativas de baciloscopia en esputo, casos de retratamiento, casos de frotis positivos a los 2 meses y pacientes con presunta tuberculosis MDR, reveló aumento del 41,7% al 63,6% en la proporción de casos diagnosticados que iniciaron el tratamiento tras la inclusión del Xpert MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico. La mediana de tiempo para iniciar el tratamiento después de una prueba Xpert MTB/RIF® RR-TB positiva fue de 7 días (IC del 95%: 3,31 a 11,75, P, 0.001) y la media de días disminuyó de 103 a 13,6 de 2012 a 2015 (39).

En esta misma línea, un estudio cuasi experimental realizado en Uganda que incluyó pacientes con TB pulmonar presuntiva y al menos un resultado de baciloscopia negativo y que comparó los resultados obtenidos 6 meses antes y 6 meses después de la introducción de Xpert MTB/RIF® evidenció un aumento de 5,9% a 10,8% en la proporción de pacientes a la que se le inició tratamiento antituberculoso y mostró que el tratamiento antituberculoso se inició más rápidamente entre los pacientes con tuberculosis con baciloscopia negativa después de la introducción de Xpert MTB/RIF® con una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inicio del tratamiento de TB después de la introducción de Xpert MTB/RIF® de 8 a 3,5 días. A pesar de estos hallazgos, el 37% de pacientes con Xpert MTB/RIF® positivo no inició tratamiento (40).

Casos similares se han informado en Mozambique donde se reportó inicio de tratamiento en el 67 % de los diagnosticados mediante Xpert MTB/RIF® (41) y en Sudáfrica donde solo el 76% de los pacientes con Xpert MTB/RIF® positivo iniciaron el tratamiento después de una mediana de 9 días (RIQ 6-18 días) (42). Estas brechas entre la realización del diagnóstico y el inicio del tratamiento también evidencian debilidades del sistema de salud para garantizar el tratamiento de todos los pacientes diagnosticados y debilita el impacto del diagnóstico de TB pulmonar con Xpert MTB/RIF®.

Para el caso de Colombia, un estudio realizado en Medellín en 2012 el 7,3 % del total de pacientes no recibió tratamiento dentro de los 2 días posteriores a la realización del diagnóstico por lo que se consideró inicio inoportuno; sin embargo, a pesar de esta cifra refieren que no se identificó retraso significativo en el tiempo de inicio de tratamiento una vez hecho el diagnóstico pero la mediana en la realización del mismo fue de 40 a 96 días (43).

Otro estudio retrospectivo realizado en 8 ciudades en 2014, identificó una mediana de tiempo transcurrido desde la solicitud de la baciloscopia hasta el inicio del

tratamiento de 6 días (RIC 3–12) a nivel nacional y de 6 días (RIC 2–12) para Cali, pero no incluyó el uso de pruebas moleculares (44). Este estudio también reportó que 47% de los casos se diagnosticaron en el segundo y tercer nivel de atención médica, lo cual puede implicar que el diagnóstico se hace en fases avanzadas de la enfermedad y que pueden existir falencias en el primer nivel de atención en lo que respecta al reconocimiento de síntomas que conlleven al diagnóstico de tuberculosis o falta de medios idóneos para su realización en este nivel de atención. Como factores de riesgo asociados al retraso del tiempo de inicio de tratamiento se encontraron la carencia de aseguramiento (OR 1,3; IC95% 1,01–1,68) y tener un estado desconocido de VIH (OR 1,81; IC95% 1,04–3,17), como factor protector se encontró la procedencia de vecindarios con participación activa de trabajadores de salud pertenecientes al programa nacional de tuberculosis (OR 0,56; IC95% 0,34–0,90).

De acuerdo a la literatura citada, la demora en el diagnóstico de la tuberculosis es frecuente y prolongada, siendo superior a la reportada en otros países, hallazgo que va en contra de la primera medida de prevención de la enfermedad como lo es la disminución de la transmisión mediante la detección y tratamiento tempranos (30). Se ha descrito que el retraso en el inicio del tratamiento tiene impacto a nivel individual, al aumentar la progresión de la enfermedad, y a nivel comunitario por la perpetuación de la transmisión de la enfermedad (34), por lo cual su intervención se convierte en un objetivo importante y prevenible para el control de la TB por lo que debe abordarse con carácter prioritario (36).

En este orden de ideas, se detecta a nivel nacional la necesidad de implementar estrategias adicionales que permitan disminuir el tiempo de diagnóstico de la tuberculosis ya que esta es la principal limitante para el inicio oportuno del tratamiento. Dentro de estas estrategias se destacan el aseguramiento universal en salud, el fortalecimiento de educación tanto a la población general como al personal de salud en lo que respecta al reconocimiento de signos y síntomas sugestivos de

tuberculosis y el uso de métodos de diagnóstico rápido como las pruebas moleculares, así como la ampliación de la cobertura de las mismas y la regulación de su costo.

Adicionalmente, se hace evidente la necesidad de mejorar los sistemas de recolección de datos epidemiológicos que permitan la realización de análisis con mínimos sesgos de información y que a su vez permitan la identificación real de los causales de estos tiempos de retraso diagnóstico y de tratamiento con el fin de implementar estrategias dirigidas que puedan ser más eficaces en lo que respecta a la disminución de la transmisión y secuelas de la enfermedad.

3. MARCO TEÓRICO

Usualmente la evaluación de la implementación de pruebas diagnósticas se hace en términos de resultados intermedios como precisión o exactitud. No obstante, Ferrante di Ruffano ha descrito un novedoso enfoque que consiste en determinar el verdadero valor clínico de una prueba como parte de una estrategia integral de diagnóstico (45). Este enfoque incluye la evaluación conjunta de todas las pruebas diagnósticas utilizadas para este fin en términos de su impacto en la toma de decisiones terapéuticas (Tabla 1):

Tabla 1. Evaluación de pruebas diagnósticas.

COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS
1.- ENTREGA DE LA PRUEBA	Tiempo de prueba	

	Tiempo entregar la prueba	¿Las estrategias proporcionan pruebas dentro de marcos de tiempo comparables (o una estrategia entrega una prueba de diagnóstico mucho antes que la otra)?
	Factibilidad	
	Aceptabilidad	¿Es probable que la nueva prueba sea tan aceptable para los pacientes como la prueba existente (o una prueba causa mayor malestar, por ejemplo)?
	Contraindicaciones clínicas	¿ La nueva prueba es adecuada en proporciones similares de pacientes que la prueba existente (o la nueva prueba estará contraindicada en más o menos pacientes que la prueba existente)?
	Tasas de fallas técnicas	¿Las dos pruebas producen proporciones similares de procedimientos fallidos (o el proceso de una prueba tiende a fallar con más frecuencia que la otra)?
	Proceso de prueba	
	Daños o beneficios procesales	¿Son las dos pruebas similares en la forma en que afectan a los pacientes durante su aplicación, física o psicológicamente (o es una prueba más intrusiva que la otra o tiene una morbilidad de procedimiento más alta que la otra)?
	Efecto placebo	¿La nueva estrategia brinda a los pacientes una perspectiva similar sobre la investigación (o podría la nueva estrategia alentar a los pacientes en cuanto a la minuciosidad de su investigación)?
COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS
2. RESULTADO DE LA PRUEBA	Interpretabilidad	

	Facilidad de interpretación	¿Los dos procesos producen frecuencias similares de resultados de pruebas claramente interpretables (o una vez completados con éxito, una prueba tiende a producir una frecuencia más alta de resultados indeterminados o ilegibles que la otra)?
	Exactitud	
	Exactitud	¿Las pruebas identifican correctamente la condición objetivo en el mismo número de pacientes (o una prueba identifica correctamente una mayor proporción de pacientes con enfermedad o sin enfermedad que la otra)?
	Tiempo de resultados	
	Tiempo para producir un resultado	¿La velocidad con la que se procesan los resultados es similar entre las pruebas (o la nueva prueba tiene un tiempo de respuesta más corto entre la prueba y la producción de resultados que la prueba existente)?
COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS
3. DECISIÓN DE DIAGNÓSTICO.	Tiempo de diagnóstico	
	Velocidad de diagnóstico	¿Las estrategias producen diagnósticos en marcos de tiempo comparables (o los pacientes que reciben una prueba reciben un diagnóstico más rápidamente que los pacientes que reciben la otra prueba)?
	Rendimiento diagnóstico	
	Diagnósticos realizados	¿Las pruebas contribuyen al diagnóstico del paciente en grados similares (o los resultados de una prueba tienden a tener más peso que la otra)?
	Confianza diagnóstica	

	La confianza de los médicos en el diagnóstico.	¿Es el grado de confianza que los médicos tienen en la validez o aplicabilidad de un resultado de prueba similar al de su prueba comparativa (o si una nueva prueba proporciona mayor seguridad a los médicos, o los médicos consideran que sus resultados son menos confiables)?
	La confianza de los pacientes en el diagnóstico.	Es el grado de confianza que un paciente tiene en el proceso de diagnóstico, o el diagnóstico en sí, es probable que varíe entre estrategias (o si una nueva prueba proporciona mayor o menor seguridad a los pacientes, debido a la confianza de los médicos, la experiencia de la prueba o la comprensión) de resultados de la prueba)?
COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS
4. DECISIÓN DE TRATAMIENTO	Rendimiento terapéutico	
	Opciones de tratamiento	¿Las pruebas comparativas contribuyen a la formulación de un plan de manejo en grados similares (o una prueba lleva a que más pacientes reciban el tratamiento adecuado que la otra)?
	Confianza terapéutica	
	La confianza de los médicos en la elección del tratamiento.	¿Los médicos tienen una confianza similar en seguir un plan de tratamiento entre los brazos de intervención (o una prueba mejora el éxito del tratamiento)?
	La confianza de los pacientes en la elección del tratamiento.	¿Los pacientes tienen una confianza similar en los planes de tratamiento basados en las pruebas de diagnóstico (o la nueva prueba mejora la comprensión de los pacientes sobre la elección en el manejo)?
COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS

5. IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO.	Tiempo de tratamiento	
	Tiempo de tratamiento	¿Las estrategias de diagnóstico llevan a los pacientes a recibir tratamiento dentro de marcos de tiempo comparables (o los pacientes que reciben una prueba reciben un tratamiento antes que los que recibieron la otra prueba)?
	Eficacia del tratamiento	
	Eficacia del tratamiento	¿El uso de la intervención en pacientes identificados con enfermedad lleva a mejoras en los resultados de los pacientes (o es ineficaz la intervención)?
	Adherencia	
	Adherencia al tratamiento.	¿Es probable que los pacientes se adhieran a los planes de tratamiento independientemente de la estrategia de prueba utilizada (o una estrategia lleva a más rechazos o un cumplimiento más deficiente del tratamiento)?

En el presente estudio se busca comparar la combinación de los resultados de las baciloscopias, pruebas de biología molecular (específicamente Xpert MTB/RIF®) y el cultivo para micobacterias y su impacto en los modelos de decisión, particularmente en términos de la implementación del tratamiento considerando el tiempo de inicio de tratamiento que corresponde a la primera pregunta del ítem 5 del modelo de Ferrante di Ruffano (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación del Xpert MTB/RIF® como parte del algoritmo de diagnóstico en TB pulmonar en Cali.

COMPONENTE	MECANISMOS	PREGUNTAS
------------	------------	-----------

5. Implementación del tratamiento.	Tiempo de tratamiento	
	Tiempo de tratamiento	¿El Xpert MTB/RIF® conduce a los pacientes a recibir tratamiento dentro de intervalos de tiempo más rápidos que cuando no se incluye en el algoritmo diagnóstico?.

Si bien el modelo de Ferrante di Ruffano no define como tal el “impacto” de las pruebas diagnósticas, para efectos de este estudio, el término “impacto” en el tiempo de inicio del tratamiento se definirá como expresión del efecto de estar expuesto al Xpert MTB / RIF® positivo en la toma de decisiones por parte del clínico y en la implementación del tratamiento correspondiente (46).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar el impacto en el tiempo de inicio a tratamiento de la inclusión del Xpert MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Cali durante el periodo 2015 – 2019.

4.2. Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de los diagnósticos de tuberculosis pulmonar y resistencia a antituberculosos realizados mediante Xpert MTB/RIF® y otras pruebas microbiológicas como baciloscopia y cultivo.
2. Estimar el tiempo de inicio de tratamiento en pacientes diagnosticados mediante algoritmos con y sin Xpert MTB/RIF®.

3. Identificar factores asociados al tiempo de inicio de tratamiento antituberculoso en pacientes con TB pulmonar en Cali en el periodo 2015-2019.

5. METODOLOGÍA

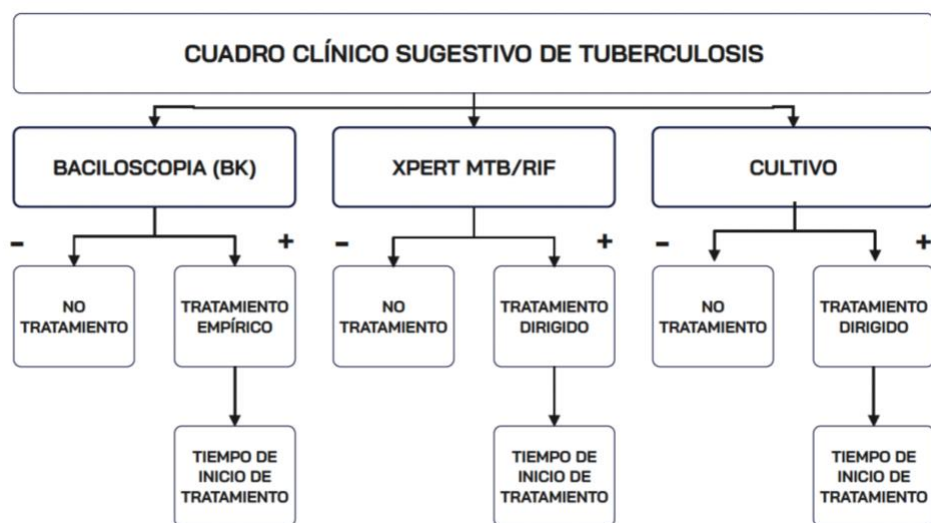
5.1. Tipo de Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes mediante el análisis de datos secundarios contenidos en bases de datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y de la base Libro de registro de pacientes con TB, ambas suministradas por el Programa de Micobacterias del Distrito de Santiago de Cali. También se utilizó la Base de registro de realización de Xpert MTB/RIF® del Laboratorio de Salud Pública Departamental, suministrada por dicha entidad. La entrega de las bases de datos para efectos de esta investigación se realizó con aval de la Secretaría de Salud Departamental.

Se consideraron expuestos a aquellos sujetos diagnosticados con tuberculosis pulmonar con resultado positivo a la prueba Xpert MTB/RIF®, y como no expuestos a aquellos sujetos diagnosticados con tuberculosis pulmonar mediante otro método diagnóstico no molecular. Se consideró expuesto el resultado positivo Xpert MTB/RIF® y no el negativo porque el Xpert MTB/RIF® solo tiene la oportunidad de impactar en el inicio al tratamiento si el resultado es positivo, además porque definir las cohortes de acuerdo a la realización del Xpert MTB/RIF® y no de acuerdo a su resultado introduciría un sesgo de selección.

El evento de interés o variable resultado es el tiempo de inicio del tratamiento. (Figura 2) (45). Este diseño es adecuado para responder la pregunta, ya que la determinación del tiempo al inicio del tratamiento requiere un seguimiento de los pacientes y los investigadores no determinan la exposición.

Figura 2. Diseño estudio de cohortes que evalúa el impacto en tiempo de inicio de tratamiento del diagnóstico de tuberculosis con Xpert MTB/RIF® en comparación con otras pruebas diagnósticas. Adaptado de Ferrante di Ruffano et al. (45)



5.2. Área de Estudio

Santiago de Cali es un distrito capital del departamento del Valle del Cauca y cuenta con 1.822.869 habitantes de acuerdo al Censo Nacional de Población y Vivienda del 2018 (47). Las instituciones de salud del distrito tienen que atienden pacientes con cuadros sugestivos de TB tienen diversos sistemas de registro como el libro de sintomáticos respiratorios, el libro de registro diario de baciloscopia y cultivo y la tarjeta individual de tratamiento, los cuales son de obligatorio diligenciamiento y reportan estos datos al ente territorial, encargado de consolidar la información del distrito de Cali. Adicionalmente, el programa de Micobacterias de Cali cuenta con una base de datos de registro de pacientes y además genera

el informe de casos y actividades, el informe de cohortes y del consolidado trimestral de actividades de bacteriología (16).

En Colombia se introdujo el Xpert MTB/RIF® desde el año 2012, en Cali en el 2013, e inicialmente sólo instituciones privadas contaban con este método diagnóstico en el distrito. De acuerdo a un estudio descriptivo de casos realizado entre 2013 y 2017, para este periodo ingresaron al programa de tuberculosis un promedio anual de 871 casos con una tendencia creciente. El total de casos nuevos fue de 3644 y se registraron 274 recaídas. El 83,3% correspondían a TB pulmonar. Se identificaron 129 pacientes con farmacoresistencia, siendo el 66,7% de los casos mono resistentes, el 32,5% MDR y el 0,8% polirresistente. La cobertura estimada de Xpert MTB/RIF® fue 10,3% y la frecuencia de realización se asoció al régimen contributivo de afiliación a salud (55%; $p<0,001$) y al sexo femenino (45,6%; $p<0,001$). Así también, la fidelidad de su implementación es baja y su uso no está guiado de acuerdo a la priorización recomendada para su implementación (16).

5.3. Población y Muestra

La población de estudio fueron los sujetos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar registrados en el programa de Micobacterias de Cali durante el periodo 2015 – 2019.

Criterios de Inclusión: se consideraron como elegibles los registros que cumplieron los siguientes criterios:

- Cualquier sexo.
- Cualquier edad.
- Caso de la ciudad de Cali.
- Diagnóstico de tuberculosis pulmonar realizado por medio de métodos microbiológicos o de Xpert MTB/RIF®.

Criterios de Exclusión: se excluyeron registros que cumplieron los siguientes criterios:

- Registros de individuos cuyo criterio de inicio de tratamiento antituberculoso fue el resultado positivo de otras pruebas moleculares distintas al Xpert MTB/RIF® (ej. Genotype®).
- Registros de individuos cuyos registros de notificación presentaron inconsistencias o datos incompletos que no pudieron esclarecerse mediante la revisión del libro de tubercerculosis del Programa de Micobacterias de Cali.

5.4. Tamaño de la muestra y muestreo

El tiempo a tratamiento es una tasa o densidad de incidencia por lo cual se utilizó la fórmula propuesta por Schoenfeld en 1983 (48) para el cálculo del tamaño de muestra necesario para comparar las dos curvas de supervivencia mediante el test log-rank asumiendo un modelo de riesgos proporcionales. Con una razón de 1:4 para expuestos y no expuestos, una probabilidad de supervivencia (no recibir tratamiento) de 25% en no expuestos y 13% en expuestos, un alfa de 5% y pérdidas al seguimiento de 5% se requieren $n_1=360$ el tamaño de muestra para no expuestos y $n_2=90$ el tamaño de muestra para expuestos.

Número de eventos necesarios:

$$E = (Z_{1-a/2} + Z_{1-b})^2 (1/f) (1 + f/\ln D)^2$$

Donde:

a = error tipo 1 = 0.05.

b = poder = 80%.

$Z_{1-a/2}$ = valor de Z de la mitad de a = 1,96.

Z_{1-b} = valor de Z para poder de 80% = 0,85.

f es la razón entre los dos tamaños muestrales (n_2/n_1) = 0,25.

D = hazard ratio = 1,33.

$D = \text{hazard ratio} = \ln P_2 / \ln P_1$

$$E = (1,96 + 0,85)^2 (1/0,25) (1 + 0,25 / \ln 1,5)^2.$$

$$E = (7,896) (4) (1,25 / 0,40)^2$$

$$E = (7,896) (4) (9,765)$$

$$E = 308.$$

Se requiere un total de 308 eventos para un poder del 80%.

Tamaño total de muestra corregido por las pérdidas de seguimiento:

$n_c = (n / (1 - P_c))$, con $n = E / P_e$, donde:

P_c es la proporción de pérdidas de seguimiento = 5%.

$P_e = [(1 - P_1) + f(1 - P_2)] / (1 + f)$: probabilidad de ocurrencia del evento durante el período de estudio.

El promedio de tiempo de inicio de tratamiento en Cali es de 11 días.

P_1 es la probabilidad de supervivencia (no recibir tratamiento) en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF® a los 11 días para un HR 1,33 = 30%.

P_2 es la probabilidad de supervivencia (no recibir tratamiento) en el grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® a los 11 días para un HR 1,33 = 20 %.

$$P_e = \frac{(1 - 0,3) + 0,25 (1 - 0,2)}{1 + 0,25} = 0,72.$$

$$N = 308 / 0,72 = 427.$$

$$N_c = 427 / 0,95 = 450.$$

Tamaño de muestra de cada grupo:

$$n_1 = n_c / (1 + f) = 450 / 1,25 = 360.$$

$$N_2 = f n_c / (1 + f) = (0,25) 450 / 1,25 = 90.$$

La estimación del tamaño de muestra requerido para lograr el poder estadístico planteado se estimó con el software Epidat 4,2 y se registra en el Tabla 3.

Tabla 3. Tamaño de muestra estimado según poder estadístico.

Potencia	80%	85%	90%	95%
N expuestos	90	103	120	148
N No expuestos	358	409	479	592

5.5 Variables

Se modificó la tabla de variables del protocolo inicial añadiendo algunas de SIVIGILA que no aparecen con nombre sino con códigos (como país y departamento de ocurrencia), otras requeridas para el análisis (fecha de inicio de tratamiento, tipo de identificación, unidad de medida de la edad) y se reemplazaron las fuentes de algunas variables que inicialmente se pretendían extraer del SIVIGILA pero cuya calidad del dato era más confiable en el libro de pacientes con tuberculosis (grupo poblacional, entidades administradoras de planes de beneficios, estado de VIH y farmacorresistencia). Se eliminaron algunas variables que ya estaban contenidas en otras (Monoresistente y Resistencia a Rifampicina (RR) incluidas en opciones de la variable Farmacorresistencia del Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali; la variable “Trabajador de la salud” está contenida en el grupos poblacionales del Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali.

Se modificó el desenlace que estaba planeado como inicio de tratamiento desde el resultado de la prueba al de toma de la primera muestra de esputo. Esto debido a que el dato de fecha de resultado se encontró en un número insuficiente de pacientes para lograr el tamaño de la muestra.

Para el muestreo se construyó un marco muestral de expuestos y no expuestos mediante la selección de los registros que tenían fecha de resultado de la prueba diagnóstica y se realizó un muestreo aleatorio simple en STATA de los registros que contaban con fecha de inicio del tratamiento para completar el número total de la muestra.

Tabla 4. Variable de exposición:

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICIÓN OPERATIVA.	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA.	VALORES DE LA VARIABLE.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN
Método de diagnóstico	Resultado positivo en prueba molecular o en otro método microbiológico.	Cualitativa dicotómica. Escala nominal.	·Positiva por Xpert MTB/RIF®. ·Positiva por otra prueba no molecular.	Libro de pacientes del programa de Micobacterias.

Tabla 5. Variable de desenlace:

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICIÓN OPERATIVA.	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA.	VALORES DE LA VARIABLE.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN
Tiempo de inicio de Tratamiento Versión original del protocolo.	Tiempo transcurrido desde la fecha de obtención de resultado positivo de la primera prueba diagnóstica hasta la fecha en que se inició el tratamiento antituberculoso.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de inicio de Tratamiento Versión ajustada	Tiempo transcurrido desde la fecha de toma de la primera muestra de esputo hasta la fecha en que se inició el tratamiento antituberculoso.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).

Tabla 6. Covariables:

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICIÓN OPERATIVA.	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA.	VALORES DE LA VARIABLE.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE				
Edad	Edad del paciente al momento del ingreso en años.	Cuantitativa continua.	0-100 años.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica. Escala nominal.	· Femenino · Masculino	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.

Nacionalidad	País donde nació el paciente.	Cualitativa. Escala nominal.	· Colombiana · Otra.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
País de ocurrencia del caso.	País de ocurrencia del caso.	Cualitativa. Escala nominal.	· Colombia. · Otro.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Departamento de Procedencia u ocurrencia	Nombre del departamento de procedencia u ocurrencia del caso.	Cualitativa. Escala nominal.	Nombre del departamento	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Ocupación	Actividad a la que se dedica el paciente, adaptada de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO 88) (49).	Categórica nominal	· Trabajador calificado · Trabajador no calificado	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Tipo de régimen de aseguramiento en salud	Régimen de seguridad social en salud al cual pertenece el paciente.	Cualitativa. Escala nominal.	· Excepción. · Especial. · Contributivo. · Subsidiado. · No asegurado. · Indeterminado o Pendiente.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Nombre de la administradora de planes de beneficios	Nombre de la administradora de planes de beneficios.	Cualitativa. Escala nominal.	Nombre administradora	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Pertenencia étnica	Etnia a la cual pertenece el paciente.	Cualitativa. Escala nominal.	· Indígena · Rom, gitano. · Raizal · Palenquero	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.

			· Negro/Mulato/Afrocolombiano · Otro	
Estrato Socioeconómico	Clasificación del inmueble residencial en que habita el paciente.	Cualitativa. Escala Ordinal	· 1 · 2 · 3 · 4 · 5 · 6	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Grupo poblacional al que pertenece el paciente	Clasificación de grupo poblacional al que pertenece el paciente.	Cualitativa. Escala nominal.	· Desplazado · Farmacodependiente · Gestantes · Indigentes · Habitante de Calle/Farmaco dependiente · Madres Comunitarias · Migrantes · Ningún Grupo Poblacional · Otros · Persona con Discapacidad · Población en Centros Psiquiátricos · Población Carcelaria · Trabajador de la Salud	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).

			· Víctima de Violencia Armada	
Semana de gestación	Número de semana de gestación en caso de que se encuentre en embarazo.	Cuantitativa continua	1-42 semanas.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Hospitalizado	Hospitalización debida al evento que se está notificando (TB).	Cualitativa dicotómica. Escala nominal.	· Si · No	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
Año	Año en el cual se realizó el diagnóstico de TB.	Cuantitativa continua	· 2015 · 2016 · 2017 · 2018 · 2019 · 2020	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.
CLASIFICACIÓN DE CASO BASADA EN HISTORIA DE TRATAMIENTO				
Según antecedente de tratamiento	Clasificación a partir de la existencia o no de antecedentes de tratamiento previos: - Nuevo: nunca ha recibido ningún medicamento para el tratamiento de la tuberculosis. - Previamente tratado: han recibido tratamiento para tuberculosis en el pasado y regresan nuevamente con condición de enfermos por tuberculosis.	Cualitativa dicotómica. Escala nominal.	· Nuevo · Previamente tratado	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.

TIEMPOS DE INTERÉS				
Tiempo de consulta a toma de Baciloscopia.	Tiempo transcurrido desde la fecha del primer ingreso del paciente a la institución (en la que se realiza notificación) hasta la fecha en que se tomó la baciloscopia.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de consulta a toma de Cultivo.	Tiempo transcurrido desde la fecha del primer ingreso del paciente a la institución (en la que se realiza notificación) hasta la fecha en que se tomó el cultivo.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de consulta a la toma de Xpert MTB/RIF®.	Tiempo transcurrido desde la fecha del primer ingreso del paciente a la institución (en la que se realiza notificación) hasta la fecha en que se tomó el Xpert MTB/RIF®.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de toma de baciloscopia a resultado	Tiempo transcurrido desde la fecha de toma de la baciloscopia hasta la fecha de obtención del resultado.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de

				Micobacterias de Cali).
Tiempo de toma de cultivo a resultado	Tiempo transcurrido desde la fecha de toma del cultivo hasta la fecha de obtención del resultado.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de toma de Xpert MTB/RIF® a resultado	Tiempo transcurrido desde la fecha de toma del Xpert MTB/RIF® hasta la fecha de obtención del resultado.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Tiempo de hospitalización a inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde la fecha de hospitalización hasta la fecha de inicio del tratamiento.	Cuantitativa continua.	0-1000 días.	Ficha de notificación de TB SIVIGILA y Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS				
Resultado de baciloscopía	Referir el resultado de la baciloscopia.	Cualitativa. Escala nominal.	· Positiva · Negativa · No realizada	Libro de pacientes con TB (Programa de

				Micobacterias de Cali).
Resultado de cultivo	Referir el resultado del cultivo.	Cualitativa. Escala nominal.	· Positivo · Negativo · No realizado	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Resultado de Xpert MTB/RIF®	Referir el resultado del Xpert MTB/RIF®.	Cualitativa. Escala nominal.	· Positivo · Negativo · No realizado	Libro de pacientes del Programa de Micobacterias de Cali y base Xpert MTB/RIF® del Laboratorio de Salud Pública Departamental.
CO-MORBILIDADES				
Coinfección con VIH	Estado serológico para VIH.	Cualitativa. Escala nominal.	Positivo Negativo No realizado	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Otras Comorbilidades	Hace referencia a otras patologías que tenga el paciente.	Cualitativa. Escala nominal.	· Diabetes · Silicosis · Enfermedad renal · EPOC · Enfermedad hepática · Cáncer	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.

			· Artritis reumatoide · Desnutrición	
Farmacorresistencia	Resultados de patrón de sensibilidad a fármacos antituberculosos en pruebas microbiológicas.	Cualitativa. Escala nominal.	· Contaminado · Mono R · Mono H · No Aplica · No Realizado · Sensible · Poli que Incluye H	Libro de pacientes con TB (Programa de Micobacterias de Cali).
Condición Final	Referir la condición final del paciente al egreso.	Cualitativa dicotómica. Escala nominal.	· Vivo · Muerto	Ficha de notificación de TB SIVIGILA.

5.6. Recolección y control de calidad de la información

La información correspondiente a las variables de estudio provino de la base de datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) donde se registra la información proveniente de fichas de notificación individual y complementaria de tuberculosis (evento 815, años 2015-2018; evento 813, años 2018-2020) y de tuberculosis farmacorresistente (evento 825, años 2015-2020) (50) y de la Base de registro de realización de Xpert MTB/RIF® del Laboratorio de Salud Pública Departamental.

La base Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali (años 2015-2020) sirvió para confirmar y complementar la información aportada por las otras bases mediante un proceso de comparación manual directa realizado por la investigadora de cada uno de los registros según la identificación del paciente. Las bases se adecuaron a los propósitos del estudio y las modificaciones realizadas en las mismas se consignaron en archivos Do File para garantizar la trazabilidad.

Los datos obtenidos fueron sometidos al mismo proceso de depuración para determinar los registros elegibles. Se depuraron variables que no eran requeridas dentro del análisis de acuerdo al protocolo de estudio. Las variables categóricas fueron recodificadas para permitir su análisis en STATA 17. Se aplicaron los criterios de exclusión en el siguiente orden de acuerdo a como se observa en el flujograma de la Figura 3:

- 1.- Número de identificación ausente (missing).
- 2.- Registros que no pertenecían a Cali.
- 3.- Registros Extrapulmonares.
- 4.- Registros en los que se aisló otra especie diferente a *M. tuberculosis*.
- 5.- Registros con ausencia de correlación con el Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali: base de datos que posee la variable “fecha de inicio de tratamiento”, esencial para el cálculo de la variable desenlace.
- 6.- Registros con otro tipo de prueba molecular en el mismo episodio.
- 7.- Registros que no contaban con diagnóstico microbiológico mediante baciloscopia, cultivo o Xpert MTB/RIF®.
- 8.- Registros sin fecha de resultado o de toma de prueba microbiológica.
- 9.- Registros sin fecha de inicio de tratamiento.
- 10.- Registros con número de identificación duplicado: en un análisis previo se observó una mala correlación de los resultados microbiológicos reportados en base SIVIGILA respecto a los registrados en el Libro de pacientes con TB del Programa

de Micobacterias de Cali, se consideró esta última como la fuente más fidedigna para obtener estos datos por su fecha de actualización más reciente. Se llevaron a cabo en ambas bases 2 procesos para garantizar una adecuada clasificación y depuración:

1. Recodificación de resultados microbiológicos: se tomaron los resultados de baciloscopia, cultivo y Xpert MTB/RIF® registrados en Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali y se conformaron nuevas variables de resultado microbiológico para cada tipo de prueba por separado cuando fue posible.
2. Análisis de duplicados por episodios: se analizaron los duplicados de cada número de identificación para definir si cada observación correspondía a 1 o más episodios de la enfermedad y de acuerdo a esto escoger la observación a analizar. Para esto se tuvieron en cuenta las definiciones operativas utilizadas para la clasificación basada en la historia de tratamiento previo de tuberculosis (15):

1 EPISODIO:

- Pérdida del seguimiento o abandono.
- Fracaso o fallo en el tratamiento.
- Recaída con fecha de inicio de síntomas, de consulta o de inicio de tratamiento <1 año.
- Otros previamente tratados con fecha de inicio de síntomas, de consulta o de inicio de tratamiento <1 año.

OTRO EPISODIO:

- Recaída con fecha de inicio de síntomas, de consulta o de inicio de tratamiento >1 año.
- Otros previamente tratados con fecha de inicio de síntomas, de consulta o de inicio de tratamiento >1 año.

En las observaciones número de identificación duplicado y más de 1 episodio, el primero conservó el número de identificación original y a los siguientes se les añadió un número adicional a partir del mismo para diferenciar cada episodio (2 en el segundo, 3 en el tercero, etc). Se comprobó que esta nueva numeración no generará nuevos duplicados. Se depuraron los duplicados que no poseían prueba molecular, en caso de que todos los duplicados la tuvieran se conservó la observación más antigua (el primer ingreso), en caso de ser iguales se seleccionó en forma aleatoria.

Se fusionaron ambas bases sin duplicados para crear el marco muestral preliminar con un total de 2283 observaciones. Se hizo una segunda verificación en la que se depuraron observaciones con datos correspondientes a 2014, con discordancia del resultado del Xpert MTB/RIF® entre la base Xpert MTB/RIF® del Laboratorio de Salud Pública Departamental y la base Libro de pacientes con TB del Programa de Micobacterias de Cali y observaciones cuyo diagnóstico no fue realizado con las pruebas de estudio. Se realizó un control de calidad del dato para verificar la coherencia entre la fecha de inicio de tratamiento y las fechas de resultado y de toma de pruebas tanto molecular como otras microbiológicas y para identificar datos extremos. Los registros con resultados incoherentes de tiempo (fechas de tratamiento menores que fechas de toma de pruebas) fueron excluidas. De la base resultante se obtuvo el marco muestral definitivo.

5.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para determinar distribución de los datos tanto en expuestos como en no expuestos:

- § Variables cuantitativas: se presentaron con sus correspondientes medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos, media y desviación estándar si normal o mediana y rangos si sesgada. Se realizó el análisis gráfico de normalidad por medio de histogramas y se

comprobó la normalidad por medio de prueba T de Student o Kolmogorov Smirnov teniendo en cuenta estratos >50 observaciones en distribuciones según correspondiera.

§ Variables categóricas: expresadas en frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó un análisis bivariado para comparar los grupos expuesto y no expuesto y determinar si estaban o no balanceados. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante prueba de Fisher o χ^2 según correspondiera para las variables categóricas, prueba T de student para continuas con distribución normal y prueba Wilcoxon o Ranksum para aquellas con distribución asimétrica.

También por medio de un análisis bivariado se hizo un análisis descriptivo de la relación entre el tiempo de toma del Xpert MTB/RIF® y el tiempo de inicio de tratamiento y de otros tiempos de interés para el estudio como lo son los tiempos desde la toma de muestras para baciloscopia y cultivo al inicio de tratamiento, los tiempos desde la consulta a la toma de muestras para baciloscopia, cultivo y Xpert MTB/RIF® , los tiempos desde la toma de muestras para baciloscopia, cultivo y Xpert MTB/RIF® a la obtención del resultado, los tiempos desde la obtención del resultado de baciloscopia, cultivo y Xpert MTB/RIF® al inicio de tratamiento y el tiempo desde la hospitalización al inicio del tratamiento. Cuando fue posible se estimó la diferencia de medias entre los tiempos en expuestos y no expuestos con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Se realizó análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y Regresión de Cox debido a que el desenlace de interés es el tiempo de espera hasta el inicio del tratamiento. En consecuencia, la falla correspondió al inicio del tratamiento y no se declararon censuras ya que el inicio del tratamiento ocurrió en el 100% de los individuos incluidos, no se tuvieron muertes ni retiros antes de la fecha de inicio del tratamiento. Se construyó una curva de Kaplan Meier para graficar el comportamiento del tiempo de inicio de tratamiento a partir de la fecha de toma de

la muestra por grupo expuesto y no expuesto y se compararon con la prueba Log-Rank.

Posteriormente, se calculó la razón de peligro (Hazard Ratio) del tiempo al inicio del tratamiento a partir de la toma de la muestra con intervalo de confianza del 95%. Este mismo análisis se utilizó para determinar la relación entre las covariables y el tiempo de inicio de tratamiento.

Finalmente, se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox utilizando enfoques backward (hacia atrás) y stepwise (mixto). El modelo base se construyó con la variable exposición y las covariables que presentaron un HR de 2 o más o un valor de $p \leq 0.2$) de acuerdo al modelo bivariado más aquellas consideradas relevantes como VIH, resultado de baciloscopia y farmacoresistencia. Se calculó la razón de peligro (hazard ratio) como estimador puntual con intervalo de confianza del 95%. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba Log Rank y la selección del modelo más parsimonioso mediante la prueba de razón de probabilidades (likelihood ratio test).

Antes de realizar el modelo base se evaluó la colinealidad entre las variables a ser incluidas en el modelo encontrando multicolinealidad por lo que se decidió incluir aquellas variables que por la revisión de la literatura pudieran influir en mayor medida en el tiempo de inicio al tratamiento, se incluyó el resultado de la baciloscopia y no las variables seguridad social, resistencia, edad y estrato socioeconómico que eran colineales; se incluyó hospitalización y no las variables resistencia y VIH que eran colineales. Finalmente, se incluyó el concepto de interacción entre la variable exposición y el resultado de la baciloscopia que fue estadísticamente significativo en el modelo final. Los resultados del modelo final obtenido por la investigadora se contrastaron con el modelo obtenido utilizando el enfoque stepwise resultando las variables resultado de la baciloscopia y resistencia.

Se dejó el modelo obtenido por la investigadora que contiene el término de interacción al tener una menor razón de verosimilitud.

Una vez se obtuvo el modelo final se evaluó el supuesto de proporcionalidad para el modelo completo y para cada una de las variables incluidas en el modelo mediante la prueba basada en los residuales de Schoenfeld. Finalmente, se evaluó la presencia de puntos influyentes mediante la prueba Lmax. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA para Mac 17.0.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el desarrollo de este proyecto se realizó un análisis de datos secundarios contenidos en bases de datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y de la base Libro de registro de pacientes con TB, ambas suministradas por el Programa de Micobacterias del Distrito de Santiago de Cali. También se utilizó la Base de registro de realización de Xpert MTB/RIF® del Laboratorio de Salud Pública Departamental, suministrada por dicha entidad. La entrega de las bases de datos para efectos de esta investigación se realizó con aval de la Secretaría de Salud Departamental.

Según la Resolución 8430 de 1993 del ministerio de Salud se considera una investigación sin riesgo. De acuerdo a los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Declaración de Helsinki se considera una investigación con riesgo mínimo. El riesgo considerado es la pérdida de los datos y/o de confidencialidad.

Para minimizar este riesgo, la información obtenida fue custodiada y protegida por la Dra. Daniela Elena Calvache Sandoval, autora principal del proyecto mediante el uso de contraseña de acceso a la base de datos y la encriptación de la misma. No

se permitió (ni permitirá) el acceso a los datos a terceros ajenos a la investigación y el análisis se realizó en un lugar seguro (vivienda de la autora), en un ordenador utilizado para este fin y una red privada de internet durante el tiempo de desarrollo de la investigación.

La base de datos en cuestión fue usada sólo para cumplir con los fines del actual estudio y una vez finalizado se almacenará una copia en los archivos del Grupo de Investigación de Epidemiología y Salud Poblacional (GESP) perteneciente a la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle bajo la custodia de la directora del proyecto Dra. Lyda Elena Osorio Amaya.

Al finalizar la investigación se harán públicos los resultados sin divulgar los datos que permitan la identificación de los pacientes.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Universidad del Valle con número de registro 056-020.

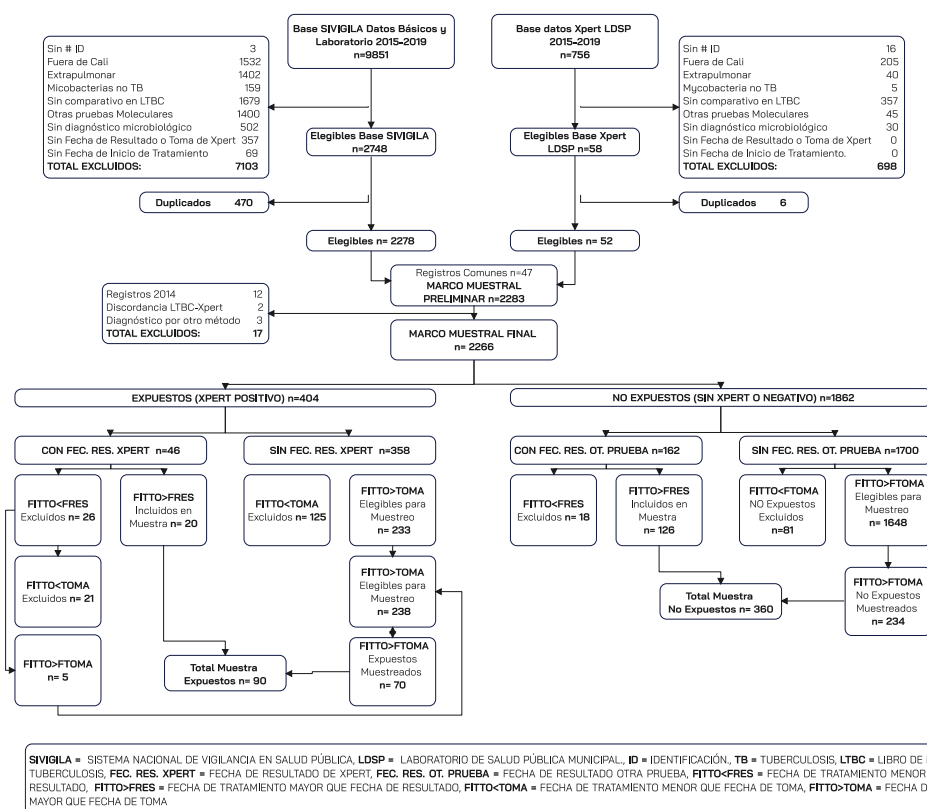
7 . RESULTADOS

7.1. Características de los participantes

En total se obtuvieron 404 registros de tuberculosis pulmonar con Xpert MTB/RIF® positivo y 1.862 con otra prueba microbiológica como baciloscopia y cultivo. La principal razón de exclusión fue la procedencia fuera de Cali seguido de la falta de información en el libro de tuberculosis. Se identificaron 46 observaciones que tenían el dato de la fecha de resultado de Xpert MTB/RIF® y 162 con fecha de resultado de otra prueba microbiológica, de estas solo 20 y 126, respectivamente, registraron consistencia temporal con la fecha de inicio de tratamiento por lo que fueron incluidas en la muestra del grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® positivo y no

expuesto. No pudo completarse el número de muestra requerido para medir el tiempo de inicio del tratamiento desde la fecha de resultado de la prueba diagnóstica dada la ausencia de datos consistentes suficientes de fechas de resultado. Esto motivó a redefinir la medición del tiempo de tratamiento desde la fecha de toma de la primera muestra de esputo para la construcción de la variable desenlace y la realización del análisis de supervivencia. Se realizó un muestreo aleatorio simple para alcanzar el número de muestra faltante en cada grupo (70 para el grupo de expuesto y 234 para el de no expuestos). Los detalles de esta selección se encuentran en la figura 3.

Figura 3. Flujograma de selección de registros.



Los grupos expuesto y no expuesto fueron en su mayoría adultos en el rango de 19 a 59 años con una mediana de edad de media de edad en años para el grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® de 42,38 ($\pm$ 21.09) años y de 41,15 ($\pm$ 19,54) años en no expuestos.

En ambos grupos predominó el sexo masculino, siendo 53,33% en expuestos y 67,5% en no expuestos. El 82% del total de registros perteneció a personas que ejercen ocupaciones no calificadas observándose mayor predominio en no expuestos (85% vs 73,3% $p=0.009$). Se observó una mayor frecuencia de eventos en las otras etnias con 91,11% del grupo expuesto y en el de no expuestos 86,67%, seguido por los eventos en población afrodescendiente con 7,78% en expuestos y 11,94% reportados en no expuestos. Respecto a la variable nacionalidad se detectó una gran ausencia de datos, el 100% de las observaciones disponibles en el grupo expuesto y el 98,73% en el no expuesto eran de nacionalidad colombiana.

En el grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® positivo la mayor cantidad de eventos se presentaron en los estratos socioeconómicos 2 y 3 con 56,67% y 23,33% respectivamente; en el grupo no expuesto la mayoría se presentó en los estratos 1 y 2 con 51,8% y 33,81%. En el grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® positivo la mayor proporción de eventos se reportó en el régimen contributivo con 70% seguido del subsidiado con 22, 22%; en el grupo no expuesto en cambio la mayor proporción de eventos se encontró en el régimen subsidiado con 46,11% seguido del régimen contributivo con 30,28%.

Tanto en expuestos (90%) y como en no expuestos (64,72%) la mayor proporción de registros de observó en individuos no pertenecientes a grupos poblacionales de riesgo; hubo una menor proporción de población carcelaria en expuestos (2,22%) que en no expuestos (18,06%). Esta misma tendencia se observó en población farmacodependiente (2,22% en expuestos y 7,22% en no expuestos). No hubo gestantes en esta muestra.

En ambos grupos fue más frecuente la presentación de casos nuevos (92,22% en expuestos y 87,78% en no expuestos) respecto a los previamente tratados. La frecuencia de coinfección con VIH fue mayor expuestos (12,22% en expuestos y 6,94% en no expuestos) sin alcanzar significancia estadística. Respecto a la presentación de comorbilidades se observa que la carencia del dato predomina en todas las comorbilidades evaluadas. Tanto en expuestos como en no expuestos predominan EPOC y desnutrición.

En el grupo expuesto se observó una mayor proporción de baciloscopias negativas (63,33%) y por el contrario, en no expuestos una mayor proporción de baciloscopias positivas (84,44%). En el 45,5% de los registros del grupo expuesto el cultivo se reportó positivo respecto al 50,56% reportado en no expuestos. De acuerdo a los criterios de inclusión el 100% de los expuestos tenía Xpert MTB/RIF® positivo y el 100% de los no expuestos no la tenía (98,33%) o esta era negativa (1,11%).

No se realizaron pruebas de sensibilidad en 78,35% de los no expuestos respecto al 4,55% en el grupo de expuestos. Se detectó farmacoresistencia en 3,42% de los registros del grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® y en 1,7% en el grupo no expuesto.

El 48% de los registros del grupo expuesto estaba hospitalizado respecto al 38,33% de los no expuestos. Falleció el 4,44% de los expuestos respecto al 3,89% de los no expuestos (Tabla 7).

Tabla 7. Características de los pacientes incluidos expuestos con Xpert MTB/RIF® positivo y no expuestos a la prueba Xpert MTB/RIF® o con Xpert MTB/RIF® MTB/RIF negativo.

CARACTERÍSTICAS	Xpert MTB/RIF® Positivo n=90	Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo n=360	Valor de p
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Edad (años)*	n=90	n=360	0,59
Mediana (DE)	42,38 (± 21,09)	41,15 (± 19,54)	
Edad Estratificada- n (%)	n=90	n=360	0,4
Menores de edad (< 18 años)	8 (8,89%)	21 (5,83%)	
Adultos (19 - 59 años)	61 (67,78%)	267 (74,17%)	
Adultos mayores (60 años o más)	21 (23,33%)	72 (20%)	
Sexo - n (%)	n=90	n=360	0,012
Femenino	42 (46,67%)	117 (32,50%)	
Masculino	48 (53,33%)	243 (67,50%)	
Ocupación - n (%)	n=90	n=360	0,009
Oficios calificados	24 (26,67%)	54 (15%)	
Oficios no calificados	66 (73,33%)	306 (85%)	
Pertenencia étnica - n (%)	n=90	n=360	0,6
Indígena	1 (1,11%)	2 (0,56%)	
Rom, gitano,	0 (0%)	2 (0,56%)	
Palenquero	0 (0%)	1 (0,28%)	
Negro/Mulato/Afrocolombiano	7 (7,78%)	43 (11,94%)	
Otro	82 (91,11%)	312 (86,67%)	
Estrato - n (%)	n=30	n=139	0,001
1	5 (16,67%)	72 (51,80%)	
2	17 (56,67%)	47 (33,81%)	
3	7 (23,33%)	12 (8,63%)	
4-5	1 (3,33%)	8 (5,76%)	
Seguridad Social- n (%)	n=90	n=360	<0,0001
No asegurado	5 (5,56%)	35 (9,72%)	
Subsidiado	20 (22,22%)	166 (46,11%)	
Contributivo	63 (70%)	109 (30,28%)	
Otro	2 (2,22%)	50 (13,89%)	
Nacionalidad - n (%)	n=16	n=79	1,00
Colombiana	16 (100%)	78 (98,73%)	
Otra	0 (0%)	1 (1,27%)	
Administradora de planes de beneficios - n (%)	n=90	n=360	<0,001
Asmet Salud	4 (4,44%)	10 (2,78%)	

Cafesalud	0 (0%)	9 (2,50%)	
Caprecom	2 (2,22%)	6 (1,67%)	
Comfamiliar	0 (0%)	1 (0,28%)	
Comfenalco	13 (14,44%)	9 (2,50%)	
Coomeva	11 (12,22%)	14 (3,89%)	
Coosalud	3 (3,33%)	33 (9,17%)	
Cosmitet	0 (0%)	1 (0,28%)	
Cruz Blanca	3 (3,33%)	1 (0,28%)	
Emssanar	9 (10%)	99 (27,50%)	
Eps Sanitas	5 (5,56%)	4 (1,11%)	
Fiduprevisora	0 (0%)	42 (11,67%)	
Fuerza Militar Ejército	0 (0%)	3 (0,83%)	
Medimas	1 (1,11%)	10 (2,78%)	
Nueva EPS	9 (10%)	16 (4,44%)	
Policía Nacional	1 (1,11%)	4 (1,11%)	
Salud Total	3 (3,33%)	7 (1,94%)	
Saludcoop	0 (0%)	2 (0,56%)	
Servicio Occidental de Salud	14 (15,56%)	29 (8,06%)	
Secretaría de Salud Municipal	4 (4,44%)	29 (8,06%)	
Sura	7 (7,78%)	15 (4,17%)	
Univalle	1 (1,11%)	0 (0%)	
Otra EPS	0 (0%)	16 (4,44%)	
Grupo poblacional - n (%)	n=90	n=360	<0,001
Desplazados	1 (1,11%)	7 (1,94%)	
Farmacodependientes	2 (2,22%)	26 (7,22%)	
Indigentes	1 (1,11%)	11 (3,06%)	
Habitantes de calle/farmacodependientes	0 (0%)	8 (2,22%)	
Madres comunitarias	1 (1,11%)	0 (0%)	
Ningún grupo poblacional	81 (90%)	233 (64,72%)	
Otros	0 (0%)	2 (0,56%)	
Discapacitados	0 (0%)	1 (0,28%)	
Población carcelaria	2 (2,22%)	65 (18,06%)	
Población en centros psiquiátricos	0 (0%)	1 (0,28%)	
Trabajadores de la salud	1 (1,11%)	5 (1,39%)	
Víctima de violencia armada	1 (1,11%)	1 (0,28%)	
Año de realización de la prueba - n (%)	n=90	n=360	0,01
2015	20 (22,22%)	40 (11,11%)	
2016	8 (8,89%)	76 (21,11%)	
2017	16 (17,78%)	78 (21,67%)	
2018	27 (30%)	81 (22,50%)	

2019	17 (18,89%)	77 (21,39%)	
2020	2 (2,22%)	8 (2,22%)	
Antecedente de Tratamiento - n (%)	n=90	n=360	0,23
Nuevo	83 (92,22%)	316 (87,78%)	
Previamente tratado	7 (7,78%)	44 (12,22%)	
COMORBILIDADES			
VIH - n (%)	n=90	n=359	0,37
Negativo	73 (81,11%)	304 (84,68%)	
Positivo	11 (12,22%)	25 (6,96%)	
No realizado	6 (6,67%)	30 (8,36%)	
Diabetes - n (%)	n=63	n=248	0,42
Sí	3 (4,76%)	19 (7,66%)	
No	60 (95,24%)	229 (92,34%)	
Silicosis - n (%)	n=63	n=248	NA
No	63 (100%)	248 (100%)	
Enfermedad renal - n (%)	n=63	n=248	0,027
Sí	3 (4,76%)	1 (0,40%)	
No	60 (95,24%)	247 (99,60%)	
EPOC - n (%)	n=42	n=151	0,41
Sí	3 (7,14%)	6 (3,97%)	
No	39 (92,86%)	145 (96,03%)	
Enfermedad hepática - n (%)	n=42	n=151	0,046
Sí	2 (4,76%)	0 (0%)	
No	40 (95,24%)	151 (100%)	
Cáncer - n (%)	n=48	n=151	1,00
Sí	0 (0%)	2 (1,32%)	
No	42 (100%)	149 (98,68%)	
Artritis - n (%)	n=42	n=151	0,52
Sí	1 (2,38%)	2 (1,32%)	
No	41 (97,62%)	149 (98,68%)	
Desnutrición - n (%)	n=42	n=151	0,57
Sí	3 (7,14%)	17 (11,26%)	
No	39 (92,86%)	134 (88,74%)	
MICROBIOLÓGICOS - n (%)			
Resultado Baciloscopia	n=90	n=360	<0,001
Negativa	57 (63,33%)	55 (15,28%)	
Positiva	31 (34,44%)	304 (84,44%)	
No realizada	2 (2,22%)	1 (0,28%)	
Resultado Cultivo	n=90	n=360	0,01

Negativo	36 (40%)	78 (21,67%)	
Positivo	41 (45,56%)	182 (50,56%)	
No Realizado	11 (12,22%)	96 (26,67%)	
Otro	2 (2,22%)	4 (1,11%)	
Resultado Xpert MTB/RIF®	n=90	n=360	<0,001
Negativo	0 (0%)	4 (1,11%)	
Positivo	90 (100%)	0 (0%)	
No Realizado	0 (0%)	354 (98,33%)	
Otro	0 (0%)	2 (0,56%)	
Farmacoresistencia - n (%)	n=88	n=351	<0,001
Sensible	81 (92,05%)	70 (19,94%)	
Mono H*	1 (1,14%)	5 (1,42%)	
Mono R	1 (1,14%)	1 (0,28%)	
MDR*	1 (1,14%)	0 (0%)	
No realizado	4 (4,55%)	275 (78,35%)	
OTROS			
Hospitalizados - n (%)	n=90	n=360	0,01
Sí	48 (53,33%)	138 (38,33%)	
No	42 (46,67%)	222 (61,67%)	
Condición Final - n (%)	n=90	n=360	0,81
Vivo	86 (95,56%)	346 (96,11%)	
Muerto	4 (4,44%)	14 (3,89%)	

* Resistencia a H identificada por medio de pruebas de susceptibilidad a fármacos en cultivo.

7.2. Otros Tiempos de Estudio

7.2.1 Tiempos desde consulta a toma de muestras

Fueron más prolongados en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF®. En el caso de la baciloscopia la diferencia respecto al grupo expuesto es de menos de 1 día pero en el caso del cultivo esta diferencia aumenta a 10 días en promedio. La mediana de tiempo estimado desde la consulta a la toma de Xpert MTB/RIF® fue de 3 días (RIC 2-8). (Tabla 8).

7.2.2 Tiempos desde la toma de muestras a la obtención del resultado

Respecto a los tiempos desde la toma de muestras a la obtención del resultado de baciloscopia se observa en ambos grupos una media inferior a 1 día. Con respecto a los cultivos se observó una media de 32,86 días en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF®, lo cual es coherente con lo esperado para este método diagnóstico. En el grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® solo se contó con una observación, lo cual impide realizar comparaciones fidedignas. Se observó una mediana de 1 día (RIC 0-2) desde la toma del Xpert MTB/RIF® a la obtención del resultado. (Tabla 8).

7.2.3 Tiempos desde resultado a inicio de tratamiento

Tanto el tiempo desde la obtención del resultado de la baciloscopia como del cultivo al inicio de tratamiento fueron considerablemente mayores en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF® (diferencia de medias de 13,37 días y de 10,81 días respectivamente). En contraste, se observó una mediana de 2 días (RIC 1-6) desde la obtención del resultado del Xpert MTB/RIF® al inicio de tratamiento. No obstante, el número reducido de muestra en este grupo no permite hacer comparaciones consistentes en este escenario (Tabla 8).

7.2.4 Tiempos desde la toma de muestras a inicio de tratamiento

Se observó una mediana de 4 (RIC 1-10) y 3 (RIC 1-8) días para baciloscopia y Xpert MTB/RIF® respectivamente y de 39 días para el cultivo, lo cual está dentro de los rangos esperables de acuerdo con la logística de realización de cada prueba. No fue posible realizar la suma de los tiempos desde la toma al resultado de las pruebas y al inicio de tratamiento debido a que no necesariamente correspondían a los mismos participantes. (Tabla 8)

7.2.5 Tiempo desde la hospitalización al inicio del tratamiento

En el subgrupo de pacientes hospitalizados, los expuestos a Xpert MTB/RIF® positivo iniciaron tratamiento en la mitad del tiempo que los no expuestos. (Tabla 8).

Tabla 8. Descripción de tiempos de estudio por grupo de expuestos a Xpert MTB/RIF® positivo y no expuestos a la prueba o con resultado negativo.

TIEMPOS DE ESTUDIO	Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo n=360	Xpert MTB/RIF® Positivo N = 90	Diferencia de Medias (IC 95%)	Valor de p
Tiempo desde la consulta a la toma de baciloscopia (días) Media (DE)	n=180 8,62 (± 54,75)	n=47 7,91 (±12,09)	0,7 (-15,15;16,5)	0,93
Tiempo desde la consulta a la toma de cultivo (días) Media (DE)	n=153 23,88 (± 77,94)	n=45 13,62 (±17,65)	10,26 (-12,86;33,38)	0,38
Tiempo desde la consulta a la toma de Xpert MTB/RIF® (días) Mediana (RIC)	NA	n=50 3 (2-8)	-	-
Tiempo desde la toma de baciloscopia al resultado (días) Media (DE)	n=107 0,86 (±2,45)	n=2 0,5 (± 0,7)	0,36 (-3,08;3,82)	0,83
Tiempo desde la toma de cultivo al resultado (días) Media (DE)	n=15 32,86 (±10,25)	n=1 17 (±0)	15,86	-
Tiempo desde la toma de Xpert MTB/RIF® al resultado (días) Mediana (RIC)	NA	n=14 1 (0-2)	-	-
Tiempo desde toma de baciloscopia al inicio de tratamiento (días) Mediana (RIC)	n=294 4 (1-10)	n=0 -	-	-
Tiempo desde toma de cultivo al inicio de tratamiento (días) Mediana (RIC)	n=52 39 (21-52,5)	n=0 -	-	-
Tiempo desde la toma de Xpert MTB/RIF® al inicio de tratamiento (días) Mediana (RIC)		n=84 3 (1-8)	-	-
Tiempo desde el resultado de baciloscopia al inicio de tratamiento (días) Media (DE)	n=115 13,87 (±42,46)	n=2 0,5 (±0,7)	13,37 (-46,35;73,10)	0,65
Tiempo desde el resultado de cultivo al inicio de tratamiento (días) Media (DE)	n=11 11,81 (±11,93)	n=1 1 (±0)	10,81	-
Tiempo desde el resultado de Xpert MTB/RIF® al inicio de tratamiento (días) Mediana (RIC)	n=0 NA	n=20 2 (1-6)	-	-
Tiempo desde la hospitalización al inicio de tratamiento (días) Media (DE)	n=126 15,88 (±40,26)	n=46 8,19 (±7,80)	7,68 (-4,13;19,50)	0,2

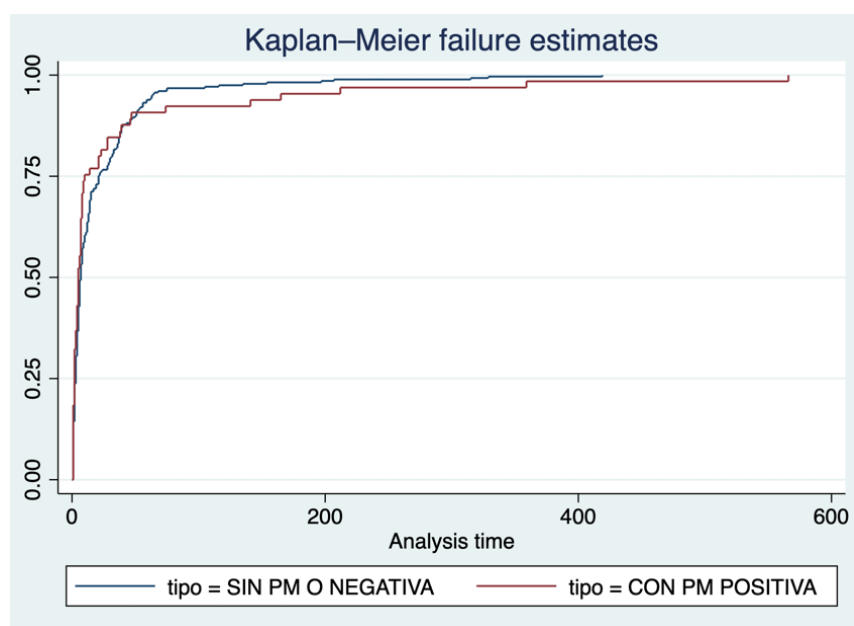
7.3. Análisis de supervivencia

Al declarar la estructura de los datos de supervivencia se presentaron 20 pérdidas correspondientes a las observaciones que tienen fecha de resultado de Xpert MTB/RIF® en lugar de fecha de toma. Además se realizaron 87 exclusiones adicionales correspondientes a observaciones que presentaron la falla (es decir iniciaron tratamiento) el mismo día de la toma de la muestra (es decir en tiempo cero o antes del inicio de la observación), 21,84% de los registros correspondió al grupo expuesto y 78,16% al no expuesto. Se realizó el análisis de supervivencia con 346 observaciones, 278 observaciones no expuestas a Xpert MTB/RIF® y 65 expuestos.

7.3.1. Análisis con Kaplan-Meier

El análisis del tiempo de inicio de tratamiento mostró que no hay diferencias entre las curvas de supervivencia del grupo expuesto y no expuesto a Xpert MTB/RIF® de acuerdo a una prueba de Log Rank con $P=0,88$ (Figura 4). El tiempo promedio de inicio de tratamiento global fue de 22.87 días, con mediana de 6 días. La mediana de tiempo entre la toma de muestras y el inicio del tratamiento fue de 7 días en no expuestos y 5 días en expuestos. El 50% de los participantes había iniciado tratamiento al 6to día de observación en el grupo no expuesto y el 52% al 5to día en el grupo expuesto. En el grupo expuesto el 4,6% tuvo un tiempo de inicio de tratamiento mayor a 180 días y el 1,5% mayor a 1 año, mientras en el grupo no expuesto el 1,8% tuvo un tiempo de inicio de tratamiento mayor a 180 días y el 0,36% mayor a 1 año.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo entre la toma de muestra y el inicio del tratamiento por grupo expuesto a Xpert MTB/RIF® positivo y no expuesto a la prueba o con resultado negativo.



7.3.2. Factores asociados con tiempo al inicio del tratamiento (Análisis bivariado)

En el análisis bivariado se encontró asociación entre la ocupación, estrato, seguridad social, EPOC, resultado de baciloscopia y hospitalizados con el tiempo de inicio de tratamiento. (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis bivariado de factores asociados con el tiempo entre la toma de la muestra y la fecha de inicio al tratamiento

CARACTERÍSTICA	HR	CI95%	Valor de p
Tipo de pruebas			0,89
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo	1		
Xpert MTB/RIF® Positivo	1,01	0,77 - 1,34	0,89
Edad estratificada			0,27
Menores de edad (< 18 años)	1		
Adultos (19 - 59 años)	1,16	0,76 - 1,78	0,46
Adultos mayores (60 años o más)	0,96	0,60 - 1,51	0,86
Sexo			0,25

Femenino	1		
Masculino	1,13	0,90 - 1,41	0,26
Ocupación			0,02
Calificada	1		
No Calificada	0,71	0,53 - 0,94	0,01
Pertenencia étnica			0,97
Indígena	1		
Rom, gitano,	0,99	0,09 - 11,01	0,99
Negro/Mulato/Afrocolombiano	0,76	0,18 - 3,19	0,71
Otro	0,75	0,18 - 3,04	0,69
Estrato - n (%)			0,15
1	1		
2	0,76	0,51 - 1,15	0,2
3	0,59	0,32 - 1,06	0,08
4-5	0,54	0,26 - 1,10	0,09
Seguridad Social			0,12
No asegurado	1		
Subsidiado	0,68	0,46 - 1,01	0,05
Contributivo	0,65	0,44 - 0,97	0,03
Otro	0,89	0,54 - 1,45	0,64
Administradora de planes de beneficios			0,22
Asmet Salud	1		
Cafesalud	1,2	0,46 - 3,21	0,69
Caprecom	0,94	0,30 - 2,91	0,92
Comfamiliar	5,01	0,64 - 38,7	0,12
Comfenalco	1,23	0,58 - 2,59	0,57
Coomeva	1,21	0,61 - 2,4	0,58
Coosalud	1,34	0,69 - 2,59	0,37
Cosmitet	9,15	1,17 - 71,31	0,03
Cruz Blanca	1,78	0,40 - 7,95	0,44
Emssanar	1,2	0,67 - 2,16	0,53
Eps Sanitas	0,73	0,25 - 2,08	0,56
Fiduprevisora	1,29	0,65 - 2,56	0,45
Fuerza Militar Ejército	6,48	1,44 - 29,16	0,01
Medimas	1,83	0,78 - 4,31	0,16
Nueva EPS	1,47	0,74 - 2,91	0,26
Policia Nacional	1,54	0,54 - 4,33	0,41
Salud Total	2,06	0,82 - 5,19	0,12
Saludcoop	3,26	0,73 - 14,54	0,12

Servicio Occidental de Salud	0,85	0,44 - 1,62	0,62
Secretaría de Salud Municipal	1,33	0,68 - 2,60	0,39
Sura	1,16	0,56 - 2,39	0,68
Univalle	2,38	0,30 - 18,31	0,4
Otra EPS	3,09	1,39 - 6,85	< 0,05
Grupo poblacional			0,72
Desplazados	1		
Farmacodependientes	1,41	0,59 - 3,38	0,42
Indigentes	0,65	0,24 - 1,74	0,4
Habitantes de calle/farmacodependientes	0,62	0,21 - 1,87	0,4
Madres comunitarias	0,63	0,07 - 5,17	0,67
Ningún grupo poblacional	0,93	0,44 - 1,98	0,86
Otros	0,47	0,05 - 3,90	0,49
Población carcelaria	1,05	0,46 - 2,35	0,9
Población en centros psiquiátricos	1,73	0,21 - 14,12	0,6
Trabajadores de la salud	0,99	0,31 - 3,12	0,98
Víctima de violencia armada	1,35	0,28 - 6,51	0,7
Antecedente de Tratamiento			0,58
Nuevo	1		
Previamente tratado	0,91	0,64 - 1,28	0,59
VIH			0,72
Negativo	1		
Positivo	1,17	0,78 - 1,76	0,42
No realizado	0,97	0,65 - 1,43	0,89
Diabetes			0,45
Sí	1		
No	0,82	0,50 - 1,35	0,44
Enfermedad renal			0,31
Sí	1		
No	1,60	0,59 - 4,32	0,35
EPOC			0,15
Sí	1		
No	1,73	0,76- 3,95	0,18
Enfermedad hepática			0,43
Sí	1		
No	0,40	0,05 - 2,92	0,36
Cáncer			0,82
Sí	1		
No	0,79	0,11 - 5,72	0,82

Artritis			0,51
Sí	1		
No	1,81	0,25 - 13,03	0,55
Desnutrición			0,21
Sí	1		
No	0,68	0,38 - 1,21	0,19
Resultado Baciloscopia			< 0,05
Negativa	1		
Positiva	1,95	1,52 - 2,50	< 0,05
No realizada	4,69	1,14 - 19,28	0,03
Resultado Cultivo			0,3
Negativo	1		
Positivo	0,86	0,67 - 1,12	0,28
No realizado	1,12	0,82 - 1,51	0,45
Otro	0,94	0,23 - 3,82	0,93
Farmacorresistencia			0,64
Sensible	1		
Resistente	1,42	0,69 - 2,93	0,33
No realizado	1,03	0,81- 1,29	0,79
Hospitalizados			< 0,05
Sí	1		
No	0,64	0,51 - 0,80	< 0,05

7.3.3. Análisis múltiple

En los individuos con ocupaciones no calificadas se observó un peligro menor de iniciar tratamiento respecto a individuos con ocupaciones calificadas (HR 0,69 IC 95%: 0,51;0,92). En los individuos no hospitalizados se observó menor peligro de iniciar tratamiento respecto a individuos hospitalizados (HR 0,76 IC95%: 0,61; 0,96). El 31% menos de los individuos con ocupaciones no calificadas y 24% menos de los individuos que no fueron hospitalizados reciben tratamiento en algún momento en el tiempo que los individuos con ocupaciones calificadas y hospitalizados, respectivamente.

Con relación a la interacción entre Xpert MTB/RIF® y el resultado de la baciloscopia, los individuos con Xpert MTB/RIF® positivo tuvieron un mayor peligro de iniciar el tratamiento en todos los escenarios de resultados de baciloscopia, observándose la mayor fuerza de asociación cuando esta no se había realizado (aHR 7,57 IC95%: 1,01; 56,22), seguida de cuando fue negativa (aHR 1,98 IC95%: 1,30; 3,02). También se encontró mayor peligro de iniciar tempranamente el tratamiento cuando no se realizó Xpert MTB/RIF® o este fue negativo y el resultado de la baciloscopia fue positiva (HR 2,58 IC95%: 1,84; 3,62). (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis multivariado de factores asociados con tiempo entre la toma de la muestra y el inicio del tratamiento

CARACTERÍSTICA	aHR	CI95%	Valor de p
Ocupación			
Calificada	1		
No calificada	0,70	(0,52 - 0,93)	0,017
Hospitalizados			
Sí	1		
No	0,77	(0,61 - 0,97)	0,030
Tipo de prueba / Resultado BK			
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF Negativo / Negativo	1		
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF Negativo / Positivo	2,52	(1,80 - 3,53)	<0,001
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF Negativo / No realizado	4,50	(0,60 -33,35)	0,141
Xpert MTB/RIF Positivo / Negativo	1,98	(1,30 - 3,02)	0,001
Xpert MTB/RIF Positivo / Positivo	1,81	(1,00 - 3,25)	0,047
Xpert MTB/RIF Positivo / No realizado	7,57	(1,01 - 56,22)	0,048

7.3.4. Análisis post estimación del modelo

Se realizó un análisis post estimación evaluando el supuesto de proporcionalidad encontrándose una adecuada especificación del modelo ($p=0,97$ para el término cuadrático) y un test basado en residuales con $p=0,0502$ sugiriendo que se cumple el supuesto de proporcionalidad. No obstante, llama la atención que este valor de p

se encuentra en el límite inferior por lo que se exploraron en detalle las variables del modelo encontrando que solo cumplen el supuesto de proporcionalidad la variable ocupación ($p = 0,79$), la variable de hospitalización ($p = 0,35$) y las interacciones de baciloscopia no realizada tanto con expuestos a Xpert MTB/RIF® ($p = 0,71$) como con no expuestos a Xpert MTB/RIF® ($p = 0,73$). La interacción de baciloscopia negativa con expuestos a Xpert MTB/RIF® ($p = 0,003$) y la interacción de baciloscopia positiva tanto con expuestos a Xpert MTB/RIF® ($p = 0,009$) como con no expuestos a Xpert MTB/RIF® ($p = 0,01$), no cumplieron el supuesto de proporcionalidad. No se observaron puntos influyentes que afecten el ajuste del modelo ni los coeficientes estimados.

Tabla 11. Análisis post estimación del modelo

CARACTERÍSTICA	chi2	GL	Valor de p
Ocupación	0,07	1	0,7970
Hospitalizados	0,85	1	0,3569
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo / Negativo	-		-
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo / Positivo	5,79	1	0,0161
Otra Prueba o Xpert MTB/RIF® Negativo / No realizado	0,11	1	0,7372
Xpert MTB/RIF® Positivo / Negativo	8,74	1	0,0031
Xpert MTB/RIF® Positivo / Positivo	6,67	1	0,0098
Xpert MTB/RIF® Positivo / No realizado	0,13	1	0,7163
Prueba Global	14,06	7	0,0502

8. DISCUSIÓN

8.1. Hallazgos principales

La OMS ha sugerido la implementación de pruebas moleculares que reduzcan los retrasos tanto diagnósticos como terapéuticos en pacientes con cuadros sugestivos

de TB pulmonar (1). Este estudio buscó identificar el impacto de la exposición a Xpert MTB/RIF® en el tiempo de inicio de tratamiento en pacientes con TB pulmonar en Cali previo a la pandemia de Covid19, encontrando que cuando el resultado del Xpert MTB/RIF® fue positivo su impacto en el inicio del tratamiento depende de la realización y el resultado de la baciloscopia.

La mayor razón de peligro para presentar una reducción en el tiempo de inicio de tratamiento se observó cuando la baciloscopia no fue realizada, seguido de cuando la baciloscopia fue negativa y finalmente, cuando el resultado de la baciloscopia fue positivo. Estas dos últimas, no mostraron ser proporcionales en el tiempo de acuerdo a los análisis post estimación del modelo final. Los individuos con ocupaciones no calificadas y que no fueron hospitalizados mostraron un inicio de tratamiento mas demorado que los individuos con ocupaciones calificadas y que fueron hospitalizados respectivamente (Tabla 10).

La realización del Xpert MTB/RIF® como prueba inicial, sin realizar baciloscopia, está recomendada por la OMS en todos los casos sugestivos de TB o particularmente en individuos con riesgo de TB-MDR, en casos de retratamiento (fracaso y reingresos por pérdida de seguimiento y recaída), en personas gravemente enfermas y en personas que viven con el VIH (11). Se ha evidenciado que se obtiene una mayor proporción de resultados positivos cuando se tiene como prueba inicial el Xpert MTB/RIF® en vez de la baciloscopia y que estos resultados se traducen en un menor tiempo de inicio de tratamiento, con una reducción estimada de 3 días (7 días en Xpert MTB/RIF® comparado con 10 días de baciloscopia). No obstante, la definición del intervalo no es clara y este efecto no mostró ser significativo (51).

En Colombia, la baciloscopia sigue siendo la prueba inicial en casos sugestivos de TB. A pesar de este escaso número de pacientes, los resultados sugieren la necesidad de orientar mejor el uso del Xpert MTB/RIF® como primera prueba en

todos los casos sugestivos de tuberculosis o definir lineamientos claros para los casos en los que se realizaría como prueba inicial como lo sugiere la OMS.

Ardizzoni et al. evaluó la utilización del Xpert MTB/RIF® como primera prueba de detección de TB pulmonar mostrando que contribuyó significativamente al diagnóstico cuando se evaluó para todos los casos presuntivos de TB (18,5%), paralelamente con la baciloscopia (20,4 % por Xpert MTB/RIF®, 14,3 % por baciloscopia) y cuando se usó como primera prueba diagnóstica para grupos de alto riesgo (22,3%). No obstante, este reporte no evaluó el tiempo de inicio a tratamiento asociado (52). Una revisión retrospectiva que evaluó desenlaces clínicos de Xpert MTB/RIF® frente a las pruebas de susceptibilidad fenotípicas encontró que el grupo Xpert MTB/RIF® tuvo un intervalo mucho más corto desde la evaluación inicial hasta el comienzo del tratamiento antituberculoso de segunda línea (64 frente a 2 días, $P < 0,001$) con una sensibilidad y especificidad del 100 % y del 98,7 %, respectivamente (53).

La OMS también sugiere que cuando los recursos son limitados se realice inicialmente la baciloscopia y limitar el uso del Xpert MTB/RIF® para los casos en los que esta sea negativa (11). Esta recomendación parece estar mejor implementada en nuestro medio y ha demostrado reducir el tiempo de inicio al tratamiento en diferentes estudios. Un estudio multicéntrico demostró una reducción sustancial en el tiempo de inicio del tratamiento en individuos con baciloscopia negativa de 56 días (RIC 39-81) a 5 días (RIC 2–8) y reducción de las tasas de tuberculosis con baciloscopia negativa y cultivo positivo después de la implementación del Xpert MTB/RIF® (54). Una revisión retrospectiva reveló un aumento del 41,7% al 63,6% en la proporción de casos diagnosticados que iniciaron el tratamiento tras la inclusión del Xpert MTB/RIF® en el algoritmo diagnóstico con una mediana de tiempo de 7 días (IC del 95%: 3,31 a 11,75, $P, 0.001$) y disminución de la media de 103 días en 2012 a 13,6 días en 2015 en individuos con baciloscopia negativa (39). Un estudio cuasi experimental realizado en Uganda comparó

resultados obtenidos 6 meses antes y 6 meses después de la implementación de Xpert MTB/RIF® evidenciando un aumento de 5,9% a 10,8% en el inicio del tratamiento antituberculoso y una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inicio del tratamiento de 8 a 3,5 días en pacientes con baciloscopia negativa después de la introducción de Xpert MTB/RIF® (40). Sohn et al, ha descrito que el tiempo de el inicio del tratamiento se ve influenciado por el resultado de la baciloscopia, reportándose que en su estudio pudieron evitarse demoras de 12 días (RIC 4–23) en el inicio del tratamiento en los casos con resultados de Xpert MTB/RIF® positivos y baciloscopia negativa si los resultados se hubieran utilizado para la toma de decisiones clínicas (55). Estudios que evaluaron el rendimiento de Xpert MTB/RIF® en TB pulmonar mostraron una sensibilidad variable del 96,2% a 100% cuando la baciloscopia fue positiva y de 47% a 100% cuando fue negativa (54,56), aunque otros reportan sensibilidad con baciloscopia negativa hasta del 29% (55).

En nuestro estudio se observó que dedicarse a ocupaciones no calificadas (empleos informales o baja complejidad clasificadas en el grupo 9 de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (49) impactó negativamente en la reducción del tiempo de inicio de tratamiento. Según McKenna et al. esto se explica por el hecho de que la incidencia de la tuberculosis está inversamente relacionada con el nivel socioeconómico y en este contexto las ocupaciones que abarcan trabajadores de menores recursos y no calificados suelen tener tasas elevadas; este estudio además identifica la terapia respiratoria y el trabajar con animales como ocupaciones de riesgo (57). Otra publicación identificó a las ocupaciones no calificadas como predictoras independientes de demoras del paciente (aOR = 3,71; 95% CI 1,558–8,86; p=0,003) (intervalo de tiempo entre el inicio de síntomas y la presentación al sistema de salud), mas no como un predictor de retraso en el tratamiento (58).

En este estudio la ocupación estuvo asociada con la farmacorresistencia, los 9 registros de casos resistentes provenían de individuos con ocupaciones no calificadas pero no fue posible ajustar por farmacorresistencia debido a su colinealidad con el resultado de la baciloscopia. Se ha reportado el aumento de la incidencia de TB-MDR en individuos con ocupaciones de alto riesgo definidas como trabajadores de fábricas, desempleados y trabajadores rurales migrantes (59).

Adicionalmente, este estudio identificó que no haber estado hospitalizado se relaciona inversamente con el tiempo de inicio a tratamiento. Estos hallazgos son semejantes a lo reportado por Balasubramnian et al. en un estudio transversal en el que se observó que no estar hospitalizado fue predictor independiente de retraso en el tratamiento (aOR 3,44; 1,25-9,4; $p=0,016$). Se ha considerado que uso del Xpert MTB/RIF® puede ser útil en un entorno intrahospitalario ya que hay mayor acceso a la prueba, porque los pacientes suelen presentarse más tarde en la evolución de su enfermedad lo cual mejora su sensibilidad (55), porque ha mostrado ser más costo efectiva (41) y posiblemente también porque en este escenario se someten a un seguimiento terapéutico por personal capacitado en la toma de decisiones guiadas por el Xpert MTB/RIF®. Otros autores refieren que Xpert MTB/RIF® usado en forma intrahospitalaria registró un rendimiento bajo por la incapacidad de este grupo de pacientes para producir esputo (60). En este estudio se observó colinealidad entre la variable de hospitalización, el resultado de baciloscopia y el estado de VIH, lo cual es acorde a lo encontrado por Ford et al. en un metaanálisis que reporta la tuberculosis como la principal causa de ingreso hospitalario en personas que viven con el VIH (61). Es necesario explorar más detalladamente las razones por las cuales en el entorno no hospitalario el inicio del tratamiento fue más demorado.

8.2. Otros hallazgos

El tiempo de inicio de tratamiento no depende por sí solo de la prueba diagnóstica. Se describen en la literatura retrasos asociados a omisiones de inicio de tratamiento con resultados de Xpert MTB/RIF® positivos como consecuencia de barreras de acceso al servicio de salud (39,40), falencias en los sistemas de notificación (62) y de reporte de resultados desde los laboratorios centrales a los establecimientos de salud periféricos, así como falta de estrategias que limiten las pérdidas del seguimiento (42).

De acuerdo a lo previo, es necesario fortalecer las debilidades dentro del sistema de salud y mejorar los procesos de atención de la TB para garantizar la vinculación con el tratamiento para todos los pacientes diagnosticados con TB (40). En este contexto se calcularon otros tiempos relacionados con el proceso de atención en tuberculosis con el fin de explorar tendencias de demora en otros intervalos que permitan entender mejor el problema a nivel local. No se realizó el análisis sumatorio de estos tiempos entre sí teniendo en cuenta que los datos obtenidos en los distintos intervalos de tiempo no pertenecen a los mismos registros y que no todos los registros tenían datos de las mismas variables.

Los tiempos de consulta a toma de pruebas diagnósticas fueron más prolongados en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF®, particularmente el tiempo hasta la toma de cultivos lo cual sugiere que en este grupo pueden existir barreras de acceso relacionadas a los métodos diagnósticos que implican una mayor logística e infraestructura tecnológica como las pruebas moleculares y los cultivos. También se sugiere evaluar los factores que pueden influir en retrasos del paciente para acceder a las pruebas, dentro de estos se han descrito la elección de farmacia para tratamiento inicial, ocupaciones no calificadas, sexo femenino, no tener información previa de TB y menor nivel educativo (58).

En ambos grupos de estudio el tiempo de toma a resultado de baciloscopia fue menor a 1 día, lo que sugiere una adecuada capacidad logística en los laboratorios para el procesamiento de estas muestras y se asemejan a los descritos por Boehme

et al. quien reportó una mediana de tiempo de 1 día (RIC 0-1) para el baciloscopia, 30 días (RIC 23-43) para el cultivo sólido, 16 días (RIC 13–21) para cultivo líquido y 0 días para Xpert MTB/RIF® (RIC 0-1) (54).

Tanto el tiempo desde la obtención del resultado de la baciloscopia como del cultivo al inicio de tratamiento fueron considerablemente mayores en el grupo no expuesto a Xpert MTB/RIF®, no obstante, no fue posible hacer comparaciones consistentes en este escenario. Se observó una mediana de 2 días desde la obtención del resultado del Xpert MTB/RIF® al inicio de tratamiento. En lo referente al tiempo desde la toma de muestras a inicio de tratamiento se observó una mediana de 4 y 3 días para baciloscopia y Xpert MTB/RIF® respectivamente y de 39 días para el cultivo, encontrándose dentro de los rangos de tiempo esperables de acuerdo a la logística de realización de cada prueba. Estos resultados son coherentes con lo encontrado por Lee et al comparando estudios con definiciones de tiempo de inicio de tratamiento semejantes a la nuestra (63).

Este comportamiento aunado a la identificación de retrasos prolongados en el tratamiento tras confrontar los tiempos de toma a resultado y de resultado a tratamiento en ambos grupos, orientan a explorar los factores predictores de retraso tanto en el paciente como los que pueden influir en la toma de decisiones de inicio de tratamiento por parte del personal de salud a pesar de tener un resultado microbiológico positivo. Con respecto a los registros de casos del grupo expuesto, en un estudio que analizó los cambios en el comportamiento de los proveedores de salud con respecto a la adopción de Xpert MTB/RIF® no se observó la incorporación de los resultados de las pruebas en la toma de decisiones clínicas sino como una prueba complementaria para validar el diagnóstico realizado por otros métodos. Esto sugiere que es fundamental complementar la disponibilidad de herramientas tecnológicas con intervenciones conductuales paralelas destinadas a integrar los resultados de Xpert MTB/RIF® en la toma de decisiones clínicas para impactar en

los resultados del paciente (64). No obstante, esta justificación no explica el retraso terapéutico registrado en el grupo no expuesto.

En un intento de disminuir las brechas entre los pacientes y el sistema de salud, se han propuesto ensayos de diagnóstico rápidos en el punto de atención que permiten tomar decisiones de tratamiento inmediatas (42), observándose reducciones significativas en el retraso del inicio del tratamiento cuando se implementó la prueba en el punto de atención (“point of care”) en comparación con otros programas aunque con una marcada heterogeneidad (63). Estas estrategias podrían ser tenidas en cuenta por los programas locales de tuberculosis.

En contraste con lo descrito en la literatura (34), en nuestro estudio los tiempos más prolongados de inicio de tratamiento se registraron en casos sensibles o en los que la farmacorresistencia no se había determinado. La mayor demora de inicio de tratamiento en los casos con farmacorresistencia fue de 38 días, correspondiendo al único caso MDR. Se registraron 5 casos de resistencia única a isoniazida; sin embargo, el 80% de estos casos había iniciado tratamiento a los 5 días lo cual sugiere inicio de tratamiento empírico o no ajustado a este perfil de resistencia.

Se han descrito factores de riesgo significativos que contribuyen con retrasos prolongados en el inicio del tratamiento como el contacto previo con pacientes con TB-MDR, el sexo femenino, la edad >30 años en algunos reportes (34) y en otros >60 años, el diagnóstico en el sector privado (58), ser fumador, ser consumidor de inmunosupresores (65), tener un estado desconocido de VIH y carencia de aseguramiento (44). En concordancia a estos reportes, en nuestro estudio se observó que los afiliados al régimen contributivo son los tienen mayor oportunidad de acceso a Xpert MTB/RIF® respecto a los afiliados al régimen subsidiado y los no asegurados lo cual expone una situación de inequidad entre regímenes para el acceso a la prueba. No obstante, la tercera parte de los no expuestos también

pertenece al régimen contributivo, lo cual sugiere que dentro del mismo régimen pueden presentarse barreras de acceso.

Se han reportado reducciones significativas en el retraso del inicio del tratamiento cuando se implementó la prueba en el punto de atención (“point of care”) y cuando hubo procedencia de vecindarios con participación activa de trabajadores de salud pertenecientes al programa nacional de tuberculosis (44).

Se observó una mortalidad global del 4%; 3,89% en el grupo no expuesto y 4,44% en el expuesto. En lo que respecta a desenlaces clínicamente relevantes, es controvertido el papel del Xpert MTB/RIF® en la reducción de la mortalidad, mientras algunos autores describen una disminución significativa en la mortalidad después de la introducción de la prueba Xpert MTB/RIF® (66), otros estudios han demostrado que, a pesar de que inicio más rápido del tratamiento, Xpert MTB/RIF® no ha tenido un impacto en desenlaces clínicos importantes como la mortalidad lo cual puede deberse tanto a demoras del paciente como a demoras asociadas a los servicios de salud (40,51). En 2019 Agizew et al, hizo una revisión sistemática que evaluó el impacto diagnóstico y terapéutico de Xpert MTB/RIF® y su efecto en los resultados del tratamiento encontrando que a pesar de la mejora en el tiempo hasta el diagnóstico de TB y al inicio del tratamiento, la implementación de Xpert MTB/RIF® no mostró un impacto perceptible en los resultados clínicos en comparación con el baciloscopia (67).

8.3. Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio tuvo múltiples limitaciones, dentro de las que destaca la pandemia de COVID 19, la cual demandó la adaptación de los sistemas de vigilancia epidemiológica y de los servicios epidemiológicos locales para cubrir las necesidades requeridas durante esta contingencia (1). Como consecuencia a nivel local se priorizó el análisis epidemiológico del COVID por encima del de otras

entidades como la tuberculosis. Adicionalmente las medidas de restricción por cuarentena ralentizaron los trámites de solicitud y entrega de las bases de datos requeridas por el estudio.

Se presentaron demoras no concebidas dentro del cronograma de trabajo como consecuencia de la ausencia y mala calidad de datos que orientó a la necesidad de reajustar la definición del desenlace primario de tiempo de inicio de tratamiento desde el resultado de la prueba a tiempo de inicio de tratamiento desde la toma de la prueba diagnóstica. Esta decisión estuvo avalada por el hecho de que la definición de tiempo de inicio a tratamiento puede estar sujeta a una heterogeneidad sustancial (58,63,68).

La doble notificación de casos de tuberculosis y la mala calidad de los datos provenientes de la base de datos del SIVIGILA implicó largos reprocesos de la información que demoraron el desarrollo de este estudio. Se realizó la exploración inicial de los distintos intervalos de tiempo desde la consulta al inicio de tratamiento con el fin de identificar otros retrasos que orienten hacia nuevas estrategias que impacten en desenlaces clínicos. Sin embargo, en la muestra obtenida no hubo datos disponibles para el cálculo fidedigno de algunos de estos tiempos secundariamente a la mala calidad del dato y a que el estudio no fue concebido inicialmente para calcular estos intervalos. A pesar de esta limitante, la revisión minuciosa de los datos de todos y cada uno de los registros y la verificación de datos a través de varias fuentes de información permitió la obtención de la información más confiable posible.

Al declarar el análisis de supervivencia se excluyeron 87 datos que presentaron el evento antes de la observación, lo cual podría generar un sesgo de selección. Se revisaron diferentes aproximaciones para la inclusión de los datos con tiempo 0 en el análisis de supervivencia sin encontrar alternativas adecuadas (67). De estos 87 registros se excluyó una proporción discretamente mayor de expuestos en relación

a la población total lo cual podría subestimar el efecto de la exposición a Xpert MTB/RIF® en el modelo multivariado. En ambos grupos predominó la exclusión de registros con baciloscopia positiva en una proporción mucho mayor que la encontrada en la población total de estudio por lo que se espera que se subestime su efecto en el modelo resultante y se sobreestime el de la baciloscopia negativa y la no realizada. En ambos grupos predominó la exclusión de ocupaciones no calificadas, en el no expuesto se excluyó en proporciones similares a las presentadas en la población total de estudio, lo que puede causar una subestimación mínima del efecto; en el grupo expuesto sin embargo, se excluyó en una menor proporción por lo cual se espera que se sobreestime su efecto y se subestime el de las calificadas para este grupo en el modelo resultante. En el grupo no expuesto se excluyó una menor proporción de no hospitalizados que la presentada previamente en la población total de estudio lo cual puede sobreestimar su efecto en este grupo en el modelo final y en los expuestos en una mayor proporción por lo que se puede sobreestimar su efecto. En el grupo expuesto se excluyó una proporción semejante pero menor de pacientes VIH negativos y en el no expuesto menor proporción de positivos y de no realizados por lo que se espera se sobreestimen sus efectos en el modelo. No se excluyeron casos con farmacoresistencia. La gran mayoría de los casos no expuestos incluidos no tenía determinación de sensibilidad lo cual es acorde a lo encontrado en la totalidad de los datos.

Adicionalmente Xpert MTB/RIF® solo identifica casos sensibles y monoresistentes a RIF, por lo cual este estudio no tuvo el alcance suficiente para detectar monoresistencia a INH. Los resultados observados que incluyeron resistencia a isoniazida se obtuvieron por medio de pruebas de sensibilidad a fármacos realizadas a partir de cultivos. De acuerdo con esto, la presencia de TB-MDR también pudo haberse subestimado.

Aunque el modelo propuesto denota un efecto estadísticamente significativo en la disminución del tiempo de inicio de tratamiento cuando el Xpert MTB/RIF® fue positivo en todos los escenarios de resultado de baciloscopia, se observó un valor de p en el límite inferior de significancia. Se realizó el análisis post estimación que sugiere que la interacción de baciloscopia con Xpert MTB/RIF® varía en el tiempo cuando los resultados de baciloscopia fueron negativos y positivos. En este contexto la regresión de Cox no es el modelo más adecuado para entender dicha interacción.

Algunos factores que podrían estar implicados en este comportamiento son la farmacorresistencia, la realización de prueba por fuera de la institución o de la ciudad (medida frecuente en búsqueda de abaratar costos asociados a la prueba) ya que genera barreras operativas que aumentan los retrasos (63), intervenciones relacionadas al acceso al tratamiento y al entrenamiento en la toma de decisiones con los resultados del Xpert MTB/RIF®. En la práctica clínica es frecuente que la toma de todos los estudios microbiológicos sea simultánea, sobre todo si la recolección de la muestra implica algún grado de dificultad o requiere de broncoscopia.

8.4. Estudios futuros

Este estudio fue concebido antes de la presentación de 2 eventos que se considera pudieron disminuir las barreras de acceso para la realización de pruebas diagnósticas moleculares:

- 1.- Previo a la pandemia por COVID 19, el acceso a pruebas de diagnóstico molecular era limitado. La necesidad de diagnóstico molecular demandada por la pandemia por COVID 19 promovió una mayor disponibilidad de equipos y personal capacitado para la realización de pruebas diagnósticas moleculares marcando un hito en lo que se refiere a la producción, implementación y realización de pruebas

moleculares diagnósticas. Así también el personal de salud se familiarizó con el uso e interpretación de este tipo de técnicas diagnósticas.

2.- La reglamentación de la inclusión de las pruebas moleculares diagnósticas en el algoritmo de tuberculosis por medio de la Resolución 227 de 2020.

De acuerdo a esto se justifica la realización de estudios que analicen los desenlaces estudiados posteriormente a estos eventos y que incluya un abordaje de investigación cualitativa que permita explorar e intervenir las causas que condicionan la toma de decisiones terapéuticas no oportunas por parte del personal de salud en este escenario.

Con relación al abordaje estadístico, la regresión de Cox no parece ser el modelo más adecuado para entender la interacción de resultado de baciloscopia y Xpert MTB/RIF® en el contexto del tiempo de inicio de tratamiento, por lo cual, puede considerarse la realización de estudios similares usando modelos como el Log-Normal Accelerated Failure Time, diseñados para determinar asociaciones que varían en el tiempo. También pueden plantearse estudios usando métodos estadísticos de remuestreo con reemplazamiento como el de “bootstrapping” o utilizar modelos donde el desenlace se entienda como categórico en términos de retraso y no retraso en el inicio del tratamiento.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. En este estudio se encontró que el resultado positivo del Xpert MTB/RIF® impactó en la toma de decisiones por parte del personal de salud para dar inicio más rápido al tratamiento antituberculoso dependiendo de la realización y resultado de la baciloscopia. Cuando no se hace Xpert MTB/RIF® o su resultado es negativo y el resultado de la baciloscopia es negativo se tiene la mayor

demora en el tiempo de inicio al tratamiento. Esta demora se reduce en los casos que el Xpert MTB/RIF® es positivo en cualquier escenario de resultado de baciloscopia. Conocer que el resultado positivo del Xpert MTB/RIF® se traduce en la mejoría en el tiempo entre la toma de la muestra y el inicio del tratamiento contribuye con información clave para considerar las estrategias locales de adopción de la Resolución 227 de 2020 en relación con la implementación de las pruebas moleculares para el diagnóstico de TB en Cali.

2. La interacción entre las pruebas diagnósticas Xpert MTB/RIF® y la baciloscopia para el inicio al tratamiento no fue totalmente proporcional en el tiempo por lo cual se requieren modelos que permitan la variación en el tiempo de estas asociaciones, métodos de “bootstrapping” o considerar el desenlace de tiempo a inicio a tratamiento como retraso o no. Estándares propuestos por otros como 3 o más días a partir del resultado de la prueba podrían ser considerados como metas del programa y desenlaces en futuros estudios. Su medición requiere una mejor calidad del dato en la variable fecha de toma y resultado de cada una de las pruebas diagnósticas y de la fecha de inicio del tratamiento tanto en SIVIGILA como en la vigilancia que realiza el Programa de Micobacterias de Cali.
3. La mediana cercana a 6 días entre la toma de la primera muestra y el inicio del tratamiento en ambos grupos es un punto de partida frente al cual evaluar el efecto de políticas nacionales y locales sobre el uso de pruebas moleculares en el diagnóstico de TB pulmonar.
4. Los datos analizados corresponden a la época pre pandémica por COVID 19, cuando el acceso a pruebas de diagnóstico molecular era limitado y el personal de salud estaba menos familiarizado con estas técnicas diagnósticas. Factores como la ocupación no calificada y la no hospitalización parecen influir negativamente en la reducción del tiempo de inicio a tratamiento en Cali. Se requieren nuevos estudios que exploren estos factores en el contexto actual y

que incluya un abordaje cualitativo complementario que explore las barreras para el inicio oportuno del tratamiento en pacientes con TB pulmonar en Cali.

5. Es necesario concientizar al personal responsable del diligenciamiento de los instrumentos de recolección de datos epidemiológicos primarios, así como a los diferentes actores del proceso de análisis de la importancia de la calidad del dato y del manejo estandarizado de los mismos durante su recolección y almacenamiento para facilitar estudios futuros. Adicionalmente, la unificación de los sistemas de información para el reporte de Tuberculosis podría facilitar la actualización de los datos de cada caso en el tiempo haciendo más sencillo y confiable su análisis.

10. AGRADECIMIENTOS:

- Dra. Lyda Osorio MD. PhD.,
- Docentes de la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle.
- Secretaría de Salud Pública Departamental del Valle del Cauca.
- Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle del Cauca.
- Docentes Fellow Infectología ICESI-FVL.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. Eur Respir J. 2014;43(6):1763-75.
3. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: Burden, Challenges and Strategy for Control and Elimination. Infect Dis Rep. 2016;8(2):6570.

4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado 2 de febrero de 2023]. 231 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
5. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio. [Internet]. 2015. Disponible en: <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2015/Spanish2015.pdf>
6. World Health Organization. The end TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>
7. Organización de Naciones Unidas. Resolución A/Res/70/L1 de la ONU "Transformando nuestro Mundo" [Internet]. 2015. Disponible en: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_es.pdf
8. The Global Plan to End TB, 2018–2022. Stop TB Partnership. [Internet]. Geneva; 2019. Disponible en: <https://www.stoptb.org/advocate-to-endtb/global-plan-to-end-tb>.
9. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Informe de Evento Tuberculosis 2022. [Internet]. Colombia.; 2022. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS%20PE%20XIII%202022.pdf>
10. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(1):CD009593.
11. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112469>
12. Boyd R, Ford N, Padgen P, Cox H. Time to treatment for rifampicin-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1173-80.
13. Mwansa-Kambafwile J, Maitshotlo B, Black A. Microbiologically Confirmed

Tuberculosis: Factors Associated with Pre-Treatment Loss to Follow-Up, and Time to Treatment Initiation. PloS One. 2017;12(1):e0168659.

14. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>

15. Ministerio de Salud y Potección Social. Resolución 227 de 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf

16. Agredo F, Osorio L. Cobertura y fidelidad de la prueba Xpert MTB/RIF™ en un área de alta carga de tuberculosis pulmonar en Colombia. Biomédica. 2 de diciembre de 2020;40(4):626-40.

17. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe Regional 2021. [Internet]. 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57084/9789275126493_spa_.pdf?sequence=1&isAllowed=y

18. Instituto Nacional de Salud. Tuberculosis Colombia 2021 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS%20INFORME%202021.pdf>

19. Instituto Nacional de Salud. Tuberculosis Colombia 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS%201%20SEMESTRE%202022.pdf>

20. Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.

21. Caminero Luna J. Guia de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. P. Paris: UICTER; 2006.

22. Restrepo B. New tools for detection of latent tuberculosis]. Biomed Rev Inst

Nac Salud. 2004;24:Supp 1: 202-11.

23. Huang Y, Ai L, Wang X, Sun Z, Wang F. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Med*. 2022;11(19):5826.

24. Oommen S, Banaji N. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis: Advances in Technology and Drug Susceptibility Testing. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(3):323-31.

25. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore David AJ. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta méd peruana*. 2008;25:171-175.

26. Arnez-Durán R, Ayllón-Anzaldo L, Castro-Soto R, Lozano-Beltrán D. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogoresistentes. *Rev Cient Cienc Med*. 2010;13:81.

27. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis rapid diagnostics for tuberculosis detection; Module 3: Diagnosis. 2021 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021.

28. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):451-61.

29. World Health Organization. WHO Meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. [Internet]. Geneva; 2017. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras, British Medical Research Council. A Controlled Trial of 3-Month, 4-Month, and 6-Month Regimens of Chemotherapy for Sputum-smear-negative Pulmonary Tuberculosis: Results at 5 Years. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(4):871-6.

31. Asefa A, Teshome W. Total Delay in Treatment among Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Five Primary Health Centers, Southern Ethiopia: A Cross Sectional Study. Pai M, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102884.

32. Getnet F, Demissie M, Assefa N, Mengistie B, Worku A. Delay in diagnosis of

pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):202.

33. Maamari F. Case-finding tuberculosis patients: diagnostic and treatment delays and their determinants. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 2008;14(3):531-45.

34. Htun YM, Khaing TMM, Aung NM, Yin Y, Myint Z, Aung ST, et al. Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: A retrospective study. Prof HSE, editor. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0209932.

35. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) indicators: a minimum set of indicators for the programmatic management of MDR-TB in national tuberculosis control programmes [Internet]. 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70484>

36. Pirkis JE, Speed BR, Yung AP, Dunt DR, MacIntyre CR, Plant AJ. Time to initiation of anti-tuberculosis treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(5):401-6.

37. Kurbaniyazova G, Joncevska M, Kalon S, Kalmambetova G, Mohr T, Toktogonova A, et al. Results of Xpert[®] MTB/RIF implementation in Kyrgyzstan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):333-7.

38. van Kampen SC, Tursynbayeva A, Koptleuova A, Murzabekova Z, Bigalieva L, Aubakirova M, et al. Effect of Introducing Xpert MTB/RIF to Test and Treat Individuals at Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Kazakhstan: A Prospective Cohort Study. Pai M, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132514.

39. Beste J, Mutaquiha C, Manhiça I, Jose B, Monivo C, Faria M, et al. Effects of Xpert[®] MTB/RIF testing and GxAlert on MDR-TB diagnosis and linkage to care in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(11):1358-65.

40. Zawedde-Muyanja S, Manabe YC, Sewankambo NK, Nakiyingi L, Nakanjako D. Xpert[®] MTB/RIF associated with improved treatment initiation among patients with smear-negative tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1475-80.

41. Cowan JF, Chandler AS, Kracen E, Park DR, Wallis CK, Liu E, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Xpert MTB/RIF Testing in Hospitalized Patients

with Presumptive Pulmonary Tuberculosis in the United States. Clin Infect Dis. 2016;ciw803.

42. Lawn SD, Kerkhoff AD, Wood R. Location of Xpert® MTB/RIF in centralised laboratories in South Africa undermines potential impact [Correspondence]. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(5):701-701.

43. Villa L, Trompa IM, Montes FN, Gómez JG, Restrepo CA. Análisis de la mortalidad por tuberculosis en la ciudad de Medellín, 2012. Biomédica [Internet]. 2014 [citado 17 de marzo de 2023];34(3). Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2336>

44. Rodríguez DA, Verdonck K, Bissell K, Victoria JJ, Khogali M, Marín D, et al. Monitoring delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis in eight cities in Colombia. Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health. 2016;39(1):12-8.

45. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PMM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. BMJ. 2012;344(feb21 1):e686-e686.

46. Libera Bonilla BE. Impacto, impacto social y evaluación del impacto. ACIMED. 2007;15(3).

47. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>

48. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics. 1983;39(2):499-503.

49. Organización Internacional del Trabajo. Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones [Internet]. 2007. Disponible en: <https://www.ine.gov.py/clasificadores/clasificadores/Internacional/Ocupacion/CIUO%2088.pdf>

50. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Internacional para las Migraciones. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis Colombia. Plan de Monitoreo y Evaluación. [Internet]. 2017. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-monitoreo-evaluacion-tuberculosis.pdf>

51. Churchyard GJ, Stevens WS, Mametja LD, McCarthy KM, Chihota V, Nicol MP, et al. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health*. 2015;3(8):e450-7.
52. Ardizzoni E, Fajardo E, Saranchuk P, Casenghi M, Page AL, Varaine F, et al. Implementing the Xpert® MTB/RIF Diagnostic Test for Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Outcomes and Lessons Learned in 18 Countries. Chaturvedi V, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144656.
53. Kim YW, Seong MW, Kim TS, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Evaluation of Xpert[®] MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1216-21.
54. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *The Lancet*. 2011;377(9776):1495-505.
55. Sohn H, Aero AD, Menzies D, Behr M, Schwartzman K, Alvarez GG, et al. Xpert MTB/RIF Testing in a Low Tuberculosis Incidence, High-Resource Setting: Limitations in Accuracy and Clinical Impact. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):970-6.
56. Lombardi G, Di Gregori V, Girometti N, Tadolini M, Bisognin F, Dal Monte P. Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF. Fernandez-Reyes D, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176186.
57. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis. A population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3):587-93.
58. Balasubramnian A, Francis P, Leelamoni K, Rakesh P, Lalu J. Diagnostic and treatment delay among new pulmonary tuberculosis patients in Southern India: A cross-sectional study. *Indian J Public Health*. 2022;66(5):60.
59. Cheng Q, Xie L, Wang L, Lu M, Li Q, Wu Y, et al. Incidence Density and

Predictors of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Individuals With Previous Tuberculosis History: A 15-Year Retrospective Cohort Study. *Front Public Health*. 2021;9:644347.

60. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredo T, et al. Tuberculosis screening among HIV-positive inpatients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet HIV*. 2022;9(4):e233-41.

61. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.

62. Cowan J, Michel C, Manhiça I, Monivo C, Saize D, Creswell J, et al. Implementing rapid testing for tuberculosis in Mozambique. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):125-30.

63. Lee JH, Garg T, Lee J, McGrath S, Rosman L, Schumacher SG, et al. Impact of molecular diagnostic tests on diagnostic and treatment delays in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):940.

64. Deo S, Jindal P, Papineni S. Integrating Xpert MTB/RIF for TB diagnosis in the private sector: evidence from large-scale pilots in Patna and Mumbai, India. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):123.

65. Alavi SM, Bakhtiyariniya P, Albagi A. Factors Associated With Delay in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol [Internet]*. 2015 [citado 16 de marzo de 2023];8(3). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/jjm-56862.html>

66. Nacarapa E, Muchiri E, Moon TD, Charalambous S, Verdu ME, Ramos JM, et al. Effect of Xpert MTB/RIF testing introduction and favorable outcome predictors for tuberculosis treatment among HIV infected adults in rural southern Mozambique. A retrospective cohort study. Ehtesham HS, editor. *PLOS ONE*. 2020;15(3):e0229995.

67. Agizew T, Boyd R, Auld AF, Payton L, Pals SL, Lekone P, et al. Treatment outcomes, diagnostic and therapeutic impact: Xpert vs. smear. A systematic review

and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de enero de 2019;23(1):82-92.

68. Di Tanna GL, Khaki AR, Theron G, McCarthy K, Cox H, Mupfumi L, et al. Effect of Xpert MTB/RIF on clinical outcomes in routine care settings: individual patient data meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(2):e191-9.