

## TESIS DOCTORAL

**Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con tuberculosis y análisis de los factores que influyen en el tiempo de crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* complex en cultivo, en la conversión del cultivo tras el inicio del tratamiento y en la concentración plasmática de colesterol**

Autor: Jesús Sojo Dorado<sup>1</sup>

Directores: Ángel Domínguez Castellano<sup>1</sup>, Nínive Batista Díaz<sup>1</sup>

Tutor: Jerónimo Pachón Díaz<sup>2</sup>

Programa de doctorado: Biología molecular y biomedicina. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

- (1) Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) / Universidad de Sevilla.
- (2) Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) / Universidad de Sevilla.





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Medicina

D. Ángel Domínguez Castellano y Dña. Nínive Batista Díaz

CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con tuberculosis y análisis de los factores que influyen en el tiempo de crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* complex en cultivo, en la conversión del cultivo tras el inicio del tratamiento y en la concentración plasmática de colesterol” ha sido realizada por D. Jesús Sojo Dorado bajo nuestra dirección, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación. Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado.

En Sevilla a 20 de junio de 2017

Firmado: D. Ángel Domínguez Castellano

Firmado: Dña. Nínive Batista Díaz



*A mi familia, y en especial a Irene y mis hijos, porque el tiempo dedicado a este trabajo es tiempo que les he robado.*

*A los hombres y mujeres que padecieron, padecen y padecerán tuberculosis. A estos últimos con el ambicioso deseo de que este humilde trabajo sirva para mejorar su asistencia.*



## AGRADECIMIENTOS





A mis directores, Ángel Domínguez Castellano y Nínive Batista Díaz. A Ángel por transmitirme el interés por aprender e investigar sobre esta fascinante enfermedad. A Nínive por acercarme al laboratorio de Microbiología y mostrarme algunos de los muchos secretos que hay dentro.

A Jesús Rodríguez Baño, por ayudarme con el diseño del proyecto y enseñarme buena parte de la estadística que sé y que espero haber aplicado con el mayor acierto en este trabajo.

A los tres, por su trato cariñoso y respetuoso hacía mí y hacia mi trabajo.



## ÍNDICES



## **ÍNDICE GENERAL**

AGRADECIMIENTOS .....	7
ÍNDICES .....	11
ABREVIATURAS .....	20
RESUMEN .....	23
SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	31
1.1. TUBERCULOSIS: CONCEPTOS BÁSICOS Y EPIDEMIOLOGÍA.....	33
1.1.1. Conceptos básicos.....	33
1.1.2. Epidemiología: La tuberculosis en el mundo y en nuestro entorno.....	35
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	36
1.2.1. Factores asociados con el tiempo hasta la detección (TTD).....	36
1.2.2. Factores asociados con el tiempo hasta la "negativización" (TTN) .....	40
1.2.3. Hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis .....	47
SECCIÓN 2. HIPÓTESIS .....	49
SECCIÓN 3. OBJETIVOS .....	53
SECCIÓN 4. METODOLOGÍA .....	57
4.1. DISEÑO GENERAL.....	59
4.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 1 .....	60
4.2.1. Población del estudio .....	60
4.2.2. Variables del estudio .....	65
4.2.3. Fuentes y registro de la información .....	66
4.2.4. Aspectos éticos .....	68
4.2.5. Análisis estadístico para el estudio 1 .....	69
4.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 2 .....	73
4.3.1. Población del estudio .....	73
4.3.2. Variables del estudio .....	73
4.3.3. Fuente y registro de la información .....	74

4.3.4. Aspectos éticos .....	74
4.3.5. Análisis estadístico .....	75
SECCIÓN 5. RESULTADOS .....	77
5.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1 .....	78
5.1.1. Características basales de la cohorte prospectiva de pacientes con TB pulmonar activa.....	78
5.1.2. Factores asociados con el TTD.....	90
5.1.3. Factores asociados con el TTN.....	103
5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2 .....	132
5.2.1. Características basales de la cohorte.....	132
5.2.2. Análisis bivariado de los factores asociados con los niveles de colesterol.....	135
5.2.3. Análisis multivariante de los factores asociados con los niveles de colesterol .....	136
SECCIÓN 6. DISCUSIÓN .....	139
6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO 1.....	140
6.1.1. Sobre las características de la cohorte .....	140
6.1.2. Sobre los factores que influyen en el TTD .....	142
6.1.3. Sobre los factores que influyen en el TTN .....	143
6.2. DISCUSIÓN DE Los resultados del ESTUDIO 2.....	149
SECCIÓN 7. CONCLUSIONES .....	153
7.1. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1 .....	154
7.1.1. Conclusiones sobre las características de la cohorte del estudio 1 .....	154
7.1.2. Conclusiones del estudio de los factores asociados con el TTD .....	155
7.1.3. Conclusiones del estudio de los factores asociados con el TTN .....	156
7.2. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO 2 .....	157
SECCIÓN 8. BIBLIOGRAFÍA .....	159
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....	179
ANEXOS .....	183
ANEXO 1. Factores asociados con el TTN en la literatura. Tabla resumen. ....	185

ANEXO 2. Dictamen del comité ético del hospital en relación al estudio 1.....	189
ANEXO 3. Dictamen del comité ético de la universidad en relación al estudio 1 .....	190
ANEXO 4. Imputación múltiple. Variables incluidas en el modelo, porcentaje de datos perdidos y papel que jugó cada variable.....	191
ANEXO 5. Imputación múltiple. Descripción comparativa (con respecto a los datos originales) de las variables imputadas .....	193
ANEXO 6. Modelos de regresión multivariante para estudiar los factores asociados con el TTD y la posible colinealidad entre la variable “cavitaciones” y “baciloscopia”.....	195
ANEXO 7. Modelo de regresión multivariante para estudiar los factores asociados con el TTN. Corresponde al modelo 2 en el que la variable “baciloscopia” se ha sustituido por la variable “cavernas” para estudiar su posible colinealidad.....	197





## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Epidemiología de la tuberculosis. ....	36
Tabla 2. Hipótesis, objetivos y diseño del estudio. ....	59
Tabla 3. Subdivisión de la cohorte del estudio 1.....	61
Tabla 4. Datos faltantes y su implicaciones en el análisis multivariante. ....	72
Tabla 5. Subpoblaciones de estudio .....	79
Tabla 6. Características demográficas.....	81
Tabla 7. Antecedentes personales.....	82
Tabla 8. Características clínicas. ....	84
Tabla 9. Datos de laboratorio. ....	85
Tabla 10. Características radiológicas en el subgrupo de pacientes con afectación pulmonar.....	86
Tabla 11. Características del tratamiento antituberculoso en aquellos pacientes que lo iniciaron.....	87
Tabla 12. Características generales de las muestras en las que se aisló inicialmente <i>M.tuberculosis</i> . ...	88
Tabla 13. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables demográficas de naturaleza categórica (o codificadas de forma categórica).....	91
Tabla 14. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables personales de naturaleza categórica (o codificadas de forma categórica).....	92
Tabla 15. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables clínicas expresadas de forma categórica. ....	93
Tabla 16. Análisis bivariado (correlación) del TTD con diferentes variables analíticas de naturaleza continua.....	94
Tabla 17. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables radiológicas de naturaleza categórica. ....	95
Tabla 18. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables microbiológicas de naturaleza categórica. ....	95
Tabla 19. Resumen de las variables para las que NO se encontró asociación estadísticamente significativa (ni asociación próxima a la significación) con el TTD en los análisis bivariados. ....	97
Tabla 20. Regresión lineal múltiple de los factores asociados con el TTD (modelo 1).....	98
Tabla 21. Regresión lineal múltiple de los factores asociados con el TTD (modelo 2).....	98
Tabla 22. Regresión lineal múltiple usando datos imputados de los factores asociados con el TTD (modelo 1_imp).....	100
Tabla 23. Resumen del análisis de los factores asociados con el TTD: Resultado de los diferentes análisis realizados. ....	102

Tabla 24. Características diferenciales de los pacientes incluidos y excluidos del análisis de los factores asociados con el TTN.....	104
Tabla 25. Factores demográficos y su relación con el TTN.....	107
Tabla 26. Antecedentes personales y su relación con el TTN.....	108
Tabla 27. Características clínicas y su relación con el TTN. ....	109
Tabla 28. TTN en función de diversos resultados de laboratorio.....	112
Tabla 29. TTN en función de diferentes características radiológicas. ....	116
Tabla 30. TTN y su relación con diferentes características microbiológicas.....	119
Tabla 31. TTN y su relación con diferentes características del tratamiento antituberculoso.....	121
Tabla 32. Resumen del análisis univariante de los factores que influyen en el TTN. ....	123
Tabla 33. Resumen de las variables para las que NO se encontró asociación estadísticamente significativa (ni asociación próxima a la significación) con el TTN en los análisis bivariados. ....	124
Tabla 34. Análisis multivariante de los factores asociados con el TTN (modelo 1).....	126
Tabla 35. Análisis multivariante de los factores asociados con el TTN (modelo 2).....	127
Tabla 36. Asociación entre las variables “baciloscopia” y “cavernas” en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio del TTN. ....	128
Tabla 37. Análisis multivariante de los factores asociados con el TNN usando datos imputados (modelo 1_imp).....	130
Tabla 38. Resumen del análisis multivariante de los factores asociados con el TTN: Resultado de los diferentes análisis realizados.....	131
Tabla 39. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio 2 estratificados según el tipo de infección (TB vs. ILT). ....	134
Tabla 40. Características basales de los pacientes con ILT de acuerdo con su procedencia (contactos de pacientes con TB o en estudio para iniciar fármacos biológicos).....	135
Tabla 41. Niveles de colesterol en función de varias características cualitativas. ....	136
Tabla 42. Niveles de colesterol en función de varias características cuantitativas. ....	136
Tabla 43. Análisis multivariante de los factores asociados con el CPT. ....	137
Tabla 44. Análisis estratificado de los niveles de CPT en pacientes con TB vs. IIT en función del IMC (agrupado en 3 categorías). ....	137

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Relación entre los objetivos y las hipótesis del estudio.....	55
Figura 2. Relación entre el TTN “real” y el TTN “medido”. Se resaltan dos situaciones ideales en las que ambos coinciden o están muy próximos. ....	62
Figura 3. Relación entre el TTN “real” y el TTN “medido”.....	63
Figura 4. Validez de los casos para el análisis del TTN (análisis de supervivencia). ....	64
Figura 5. Algoritmo de selección de casos.....	80
Figura 6. Formas clínicas de tuberculosis. ....	83
Figura 7. Histograma de distribución del TTD en medio líquido de la subcohorte de pacientes con afectación pulmonar. ....	89
Figura 8. Algoritmo de selección de casos para el estudio de los factores asociados con el TTN. ....	105
Figura 9. Tiempo hasta la "negativización" del cultivo (gráfico de Kaplan-Meier). ....	106
Figura 10. TTN en función de diversas características clínicas.....	110
Figura 11. TTN del cultivo en función del IMC. ....	111
Figura 12. TTN en función del recuento de neutrófilos.....	113
Figura 13. TTN y su relación con el recuento de plaquetas.....	114
Figura 14. TTN y su relación con la concentración de proteína C reactiva.....	115
Figura 15. TTN y su relación con la presencia de cavitaciones en los estudios radiológicos. ....	116
Figura 16. TTN y su relación con la extensión de la afectación radiológica. ....	117
Figura 17. TTN y su relación con la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis en los estudios radiológicos.....	118
Figura 18. TTN y su relación con el resultado de la baciloscopia. ....	119
Figura 19. TTN y su relación con el tiempo hasta la detección en medio líquido (TTD). ....	120
Figura 20. Algoritmo de selección de pacientes para el estudio 2. ....	132
Figura 21. Gráfico de caja y bigotes que muestra la concentración de CPT en función del tipo de infección (TB vs. ILT).....	134

## ABREVIATURAS

ABA: aspirado bronco-alveolar.

ANOVA: análisis de la varianza.

BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes.

CPT: colesterol plasmático total.

DE: desviación estándar.

ILT: infección latente tuberculosa.

LBA: lavado bronco-alveolar.

MDR: *multi-drug resistant*.

RIQ: rango intercuartílico.

RHZ: rifampicina-isoniacida-piracinamida.

RHZE: rifampicina-isocinacida-piracinamida-etambutol.

PCR: proteína C reactiva.

TAAN: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

TAT: tratamiento antituberculoso.

TB: tuberculosis activa.

TTD: *time to detection* (tiempo hasta la detección). Hace referencia al tiempo transcurrido desde que se cultiva la muestra hasta que se detecta crecimiento. Salvo que se indique lo contrario hace referencia al TTD en medio líquido.

TTN: *time to negativization* (tiempo hasta la "negativización" o tiempo hasta la conversión). Salvo que se indique lo contrario hacía referencia a TTN del cultivo.

XDR: *extremely-drug resistant* (extremadamente resistente).





## RESUMEN





## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis constituye un problema de salud importante en todo el mundo. Este trabajo se centró en tres áreas de la enfermedad sobre las que todavía se desconocen muchos aspectos: (i) los factores que influyen en el tiempo transcurrido desde la siembra de las muestras hasta la detección de *M.tuberculosis* complex en el cultivo (TTD), (ii) los factores que influyen en el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la “negativización” de los cultivos (TTN) y (iii) la presencia de bajos niveles de colesterol plasmático total (CPT) en pacientes con tuberculosis activa (TB). Los dos primeros ítems hacen referencia a intervalos de tiempo relacionados con el cultivo de *M.tuberculosis* complex, la piedra angular sobre la que recae el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con TB; el último, hace referencia a un hallazgo analítico descrito desde hace años y del que todavía se desconoce la fisiopatología exacta y sus implicaciones.

## OBJETIVOS

- i. Descripción epidemiológica, clínica y evolutiva de una cohorte de pacientes con tuberculosis.
- ii. Analizar los factores que determinan el tiempo que transcurre desde la siembra de la muestra hasta la detección de micobacterias en el medio de cultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico en pacientes con TB pulmonar (**tiempo hasta la detección; TTD**).
- iii. Analizar los factores que condicionan el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antituberculoso hasta la "negativización" del cultivo en pacientes con TB pulmonar (**tiempo hasta la "negativización" del cultivo; TTN**).
- iv. Analizar los factores que determinan el colesterol plasmático en pacientes con infección tuberculosa (TB e infección latente tuberculosa [ILT]) prestando especial atención al papel de la enfermedad activa y el índice de masa corporal (IMC).

## METODOLOGÍA

### Diseño general

El trabajo constó de dos estudios con diferentes diseños para responder a los diferentes objetivos que fueron planteados. Para responder a los objetivos (i), (ii) y (iii) se diseñó un estudio observacional de cohorte prospectivo (estudio 1). Para responder al objetivo (iv) se diseñó un estudio observacional transversal retrospectivo (estudio 2). Los 2 estudios fueron realizados en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. En el estudio 1 se incluyeron todos los pacientes con TB con cultivo positivo detectados entre noviembre de 2010 y septiembre de 2014; en el estudio 2 se incluyeron pacientes con TB con cultivo positivo y pacientes con ILT entre enero de 2011 y diciembre de 2013.

## **Metodología del estudio 1**

### **VARIABLES PRINCIPALES E INDEPENDIENTES**

Las variables resultado principales eran, por una lado, el TTD y, por otro lado, el TTN. Como variables independientes se usaron una serie de características de los casos agrupadas en datos demográficos, antecedentes personales, características clínicas, datos de laboratorio, datos microbiológicos, características radiológicas y datos sobre el tratamiento antituberculoso.

### **CONTRASTE DE HIPÓTESIS**

La variable TTD se trató como una variable cuantitativa y para su análisis bivariado se usaron las siguientes pruebas en función de la variable independiente: la prueba U de Mann Whitney para variables cualitativas dicotómicas, el test de Kruskal-Wallis para variables cualitativas con más de dos categorías y la prueba Rho de Spearman para variables cuantitativas. Para el análisis multivariante se usó regresión lineal múltiple.

El estudio de los factores que influían en el TTN se llevó a cabo mediante análisis de supervivencia. Se realizó, en primer lugar, un abordaje bivariado mediante curvas de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test de Log rango. Los factores a estudio se trataron como variables de tipo cualitativo. El estudio multivariante se llevó a cabo mediante regresión de Cox.

Para los estudios multivariantes de los factores asociados con el TTD y con el TTN se construyeron 3 modelos: en primer lugar un modelo con aquellas variables que en los análisis univariantes se asociaron de forma estadísticamente significativa o próxima a la significación (modelo 1), en segundo lugar un modelo simplificado a partir del anterior con selección de variables predictoras hacia atrás (modelo 2) y finalmente un modelo que incluía las mismas variables que el modelo 1, pero usando datos imputados (modelo 1\_imp) para explorar la influencia de los datos faltantes.

## **Metodología del estudio 2**

### **VARIABLES PRINCIPALES E INDEPENDIENTES**

Las variables resultado principales del estudio eran la concentración de CPT y el tipo de infección (TB vs. ILT). Como variables independientes se usaron una serie de características demográficas, clínicas y analíticas de los casos.

### **CONTRASTE DE HIPÓTESIS**

Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores asociados con el CPT así como las diferencias entre los pacientes con TB y aquellos con ILT usando las siguientes pruebas estadísticas según la variables independientes: la prueba Chi<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher para comparar

proporciones, la pruebas T de Student o la U de Mann-Whitney para comparar el CPT con variables cualitativas dicotómicas, el ANOVA para estudiar el CPT con variables cualitativas con más de dos categorías y pruebas de correlación (r de Pearson o rho de Spearman) para medir la relación entre el CPT y variables cuantitativas continuas. Se realizó también un análisis estratificado de los niveles de CPT en pacientes con TB y con ILT en función del IMC. Finalmente, se construyó un modelo de regresión lineal con el objetivo de identificar los factores asociados con CPT.

## **RESULTADOS**

### **Resultados del estudio 1**

En el periodo de estudio se identificaron 204 casos. Había un predominio de hombres (75%), con edad media de 46 años, 15% estaban coinfectados por el VIH, 24% eran inmigrantes, 62% tenían baciloscopia positiva, 11% tenían resistencia a algún fármaco de primera línea y 84% de los casos finalizaron el tratamiento de forma satisfactoria. Ciento ochenta y nueve casos tenían afectación pulmonar y fueron incluidos en el estudio de los factores asociados con el TTD. De ellos, 135 cumplieron los requisitos para ser incluidos en el estudio de los factores asociados con el TTN: iniciaron el tratamiento antituberculoso, tenían (al menos) una muestra de control para cultivo y esa muestra había sido tomada (en los casos en que fue cultivo negativo) con un intervalo inferior a 30 días desde el inicio del tratamiento.

### **Resultados del estudio de los factores asociados con el TTD**

La media del TTD en medio líquido fue de 8 días (RIC: 5 - 13). Los resultados de los análisis realizados usando datos originales indicaban que, tras ajustar por otras variables:

- i. El tratamiento con quinolonas en los 30 días previos se asoció de forma estadísticamente significativa con un mayor TTD.
- ii. El resultado positivo de la baciloscopia y la presencia de cavidades en los estudios radiológicos del tórax se asociaron de forma estadísticamente significativa con un menor TTD.

Estos resultados fueron confirmadas en un modelo de regresión lineal múltiple llevado a cabo a partir de un conjunto de datos imputados. Ese modelo sugería que otras variables también podían influir en el TTD: (i) la diabetes, la infección por el VIH, la presencia de expectoración, la presencia de fiebre, la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis, el recuento de monocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento plaquetario, la concentración de PCR y el filtrado glomerular asociadas de forma inversa y (ii) la pérdida de peso y el recuento total de leucocitos asociadas de forma directa.

## Resultados del estudio de los factores asociados con el TTN

El TTN medio fue de 55 días (IC 95%: 45-64) con una mediana de 47 días.

Los resultados de los análisis realizados usando datos originales indicaban que, tras ajustar por otras variables el consumo excesivo de etanol, la duración prolongada de los síntomas (> 30 días), la presencia de disnea, el IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, la presencia de neutrofilia (>7.500 neutrófilos/μl) y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor TTN.

Estos resultados fueron confirmadas en un modelo de regresión de Cox llevado a cabo a partir de un conjunto de datos imputados (imputación múltiple) construido con el objeto de sortear el efecto de los datos perdidos. Ese modelo sugería que otros factores también podían influir en el TTN: asociadas con un mayor TTN la reactivación, la pérdida de peso, el filtrado glomerular alterado (< 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis; asociados con un menor TTN la presencia de astenia, la trombocitosis y la afectación bilateral.

Existía una fuerte asociación entre las variables predictoras “baciloscopia” y “cavernas” y su efecto era, en parte, superponible.

## Resultados del estudio 2

Se incluyeron en el análisis 273 casos, 119 con TB y 154 con ILT. La concentración media de CPT fue de 153mg/dl en los individuos con TB y de 191mg/dl en los pacientes con ILT. En el análisis univariante las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con el CPT fueron: el tipo de infección (TB vs. ILT), la edad, el sexo, el consumo abusivo de etanol, el IMC y el recuento de leucocitos (neutrófilos y linfocitos). En el análisis multivariante el tipo de infección, el IMC, la edad y sexo siguieron manteniendo la asociación estadísticamente significativa (p<0,05). En el análisis estratificado del los niveles de CPT en función del IMC la diferencia persistió en el subgrupo de pacientes con infrapeso (136mg/dl vs. 184mg/dl; p<0.01) y peso normal (150mg/dl vs. 189mg/dl; p<0.01).

## CONCLUSIONES

### Conclusiones del estudio 1

#### Conclusiones sobre las características de la cohorte del estudio 1

- i. En general las características de nuestra cohorte de pacientes con tuberculosis eran similares a las de nuestro entorno: el 24% eran inmigrantes, 15% estaban coinfectados por el VIH, 38% tenían baciloscopia negativa, 11% de los casos tenían resistencia a algún fármaco antituberculoso de

primera línea y 84% finalizaron el tratamiento de forma satisfactoria.

#### Conclusiones del estudio de los factores asociados con el TTD

- ii. El tratamiento con quinolonas en los 30 días previos se asoció con un mayor TTD.
- iii. El resultado positivo de la baciloscopia y la presencia de cavidades en los estudios radiológicos del tórax se asoció con un menor TTD.
- iv. El análisis multivariante usando datos imputados sugería que otras variables también podían influir en el TTD: se asociaban de forma inversa la diabetes, la infección por el VIH, la presencia de expectoración, la presencia de fiebre, la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis, el recuento de monocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento plaquetario, la concentración de PCR y el filtrado glomerular; se asociaban de forma directa el recuento total de leucocitos y la pérdida de peso.

#### Conclusiones del estudio de los factores asociado con el TTN

- v. El consumo excesivo de etanol, la duración prolongada de los síntomas (> 30 días), la presencia de disnea, el IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, la presencia de neutrofilia (>7.500 neutrófilos/μl) y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor TTN.
- vi. El análisis multivariante usando datos imputados sugería que otras variables también podían influir en el TTN: se asociaban con un mayor TTN la reactivación, la pérdida de peso, el filtrado glomerular alterado (< 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis; se asociaban con un menor TTN la astenia, la trombocitosis, y la afectación bialteral.

#### Conclusiones del estudio 2

- i. Los niveles de colesterol plasmático total eran más bajos en pacientes con tuberculosis activa que en pacientes con infección latente tuberculosa.
- ii. La hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis activa era independientemente de potenciales factores de confusión como la edad, el sexo o el IMC.



**SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**





## **1.1. TUBERCULOSIS: CONCEPTOS BÁSICOS Y EPIDEMIOLOGÍA**

### **1.1.1. Conceptos básicos**

Por tuberculosis se entiende la enfermedad causada por la infección por micobacterias del complejo *tuberculosis-bovis-africanum*. La infección por *M.bovis* es rara desde que se realiza la pasteurización de la leche, asimismo, la enfermedad por *M.africanum* es excepcional en Occidente (Gil Aguado, A, 1986), por tanto, *M.tuberculosis sensu stricto* posee en nuestro medio la exclusividad de la enfermedad<sup>1</sup>. *M. tuberculosis* posee una pared muy rica en lípidos (40% de su peso seco) que reduce su permeabilidad y dificulta su tinción que puede requerir el calentamiento de la célula (para permitir que el colorante penetre en la pared). La pared tiene la capacidad de retener un colorante básico haciendo que la decoloración sea también difícil y resistente a una solución decolorante ácido-alcohólica. Éste es el fundamento de la tinción de Ziehl-Neelsen (y de las tinciones con fluorocromos) y de la denominación de “bacilos ácido-alcohol resistentes” o “BAAR” (Gómez Mampaso, E, 1986). La tuberculosis se transmite casi siempre por inhalación, en pocas ocasiones por ingestión y de forma excepcional por inoculación cutánea (Ruiz Ausina, V, Ruffi Rigau G, & Moreno Guillén S, 2005). La fuente de infección habitualmente son los enfermos que constituyen el principal reservorio. Para que un enfermo de tuberculosis pulmonar tenga capacidad de contagio es necesario que presente lesiones abiertas a vías respiratorias, circunstancia presente en adultos, pero excepcional en niños. Los bacilos son vehiculizados por pequeñas partículas aerosolizadas (1-2 µm) que se expelen con la tos, el estornudo o al hablar. La contagiosidad es directamente proporcional con la cantidad de bacilos exhalados, por lo que los pacientes con baciloscopia positiva y tos intensa son los que más riesgo suponen para sus contactos (Gil Aguado, A, 1986; Lohmann et al., 2012). Tras alcanzar los alveolos, los bacilos son fagocitados por los macrófagos poniéndose en marcha una serie de mecanismos que darán lugar al control de la infección o bien al desarrollo de la enfermedad. Desde la puerta de entrada (el pulmón habitualmente), los bacilos pueden extenderse de forma directa a zonas contiguas (por diseminación broncogénica en el caso del pulmón) o bien a través de circulación (linfática / sanguínea) a todo el organismo; por tanto, aunque la principal forma clínica de tuberculosis es la pulmonar (>80%) también puede haber afectación extrapulmonar (Myers, 1965; Yang et al., 2004).

En un pequeño porcentaje de pacientes la primoinfección es sintomática, en una forma de enfermedad activa conocida tradicionalmente como tuberculosis primaria, sin embargo, en la mayoría de los casos, la primoinfección es asintomática. Independientemente de que se produzcan o no síntomas durante la primoinfección, tras ella, los bacilos pueden sobrevivir en fase latente durante años en el interior de los

---

<sup>1</sup> En este trabajo se usó de forma indiferente los conceptos “*M. tuberculosis*” y “*M.tuberculosis complex*”.

macrófagos, en una forma de infección asintomática que se conoce como infección latente tuberculosa (ILT). La mayoría de los casos de enfermedad activa sintomática son en forma de reactivación a partir de una ILT; a esta forma de la enfermedad se la conocía tradicionalmente como tuberculosis posprimaria<sup>2</sup> (Gil Aguado, A, 1986; Myers, 1965; Ruiz Ausina, V et al., 2005).

Se estima que, en ausencia de tratamiento, aproximadamente 4%–6% de las personas que adquieren una ILT desarrollarán una enfermedad activa a lo largo de su vida (Horsburgh, Barry, & Lange, 2015; Lewinsohn et al., 2017; Myers, 1965). Pero el riesgo individual es variable y depende de factores como el tiempo desde la infección (mayor riesgo de progresión en los dos primeros años), la toma de medicamentos inmunosupresores (como los inhibidores del TNF- $\alpha$ ), la edad (riesgo alto en niños menores de 4 años), la infección por el VIH o la presencia de patología pulmonar como la silicosis (Horsburgh, 2004; Lewinsohn et al., 2017).

El diagnóstico de la infección latente se basa en la medición de la respuesta inmune como marcador indirecto, e imperfecto, de la presencia de *M.tuberculosis* complex en fase latente (Horsburgh & Rubin, 2011). Para ello disponemos de la prueba tuberculínica y las pruebas basadas en la medición de la liberación de interferon gamma o IGRA's —*interferon- $\gamma$ -release assays*— (Lewinsohn et al., 2017). El diagnóstico de la enfermedad activa se basa en la demostración de la bacteria (baciloscopia y cultivo) y/o su material genético (técnicas de amplificación de ácidos nucleicos —TAAN—) en las muestras clínicas. El cultivo, por sus ventajas sobre la baciloscopia y sobre las TAAN sigue siendo la piedra angular en la que recae el diagnóstico de la tuberculosis (Lewinsohn et al., 2017). Por las características metabólicas de *M.tuberculosis* complex el tiempo que transcurre desde la siembra hasta la detección de crecimiento en el cultivo, habitualmente conocido como TTD (siglas en inglés de *Time To Detection*), suele ser largo y variable (C. M. Bark et al., 2011; Pfyffer G & Palicova F, 2015).

La pauta estándar de tratamiento de la ILT consiste en isoniacida durante 6-9 meses (World Health Organization, 2015). El tratamiento estándar de la tuberculosis activa consiste en una fase de inducción de dos meses con, al menos, rifampicina (R), isoniacida (H) y pirazinamida (Z) seguida de una fase de consolidación de 4 meses con, al menos, rifampicina e isoniacida (Horsburgh et al., 2015). Con el tratamiento se pretende conseguir la curación del individuo e interrumpir la transmisión a otras personas (Nahid et al., 2016). Tras el inicio del tratamiento la negativización<sup>3</sup> del cultivo debe ser el objetivo fundamental (World Health Organization & Stop TB Initiative, 2010). Al intervalo de tiempo

---

<sup>2</sup> En este trabajo no se hizo distinción alguna entre los conceptos de "tuberculosis primaria" y "tuberculosis posprimaria" puesto que no hay grandes diferencias entre ambas y son conceptos en desuso. Ambas formas fueron recogidas aquí como "tuberculosis activa".

<sup>3</sup> "Negativización" es un término que no existe en español y que aquí hace referencia a la conversión del cultivo de positivo a negativo. Es una mala traducción del término en inglés "*negativization*" pero ampliamente usado y aceptado en este contexto. En adelante se usará de forma indistinta conversión y "negativización".

que transcurre entre el inicio de tratamiento y la "negativización" del mismo se lo conoce habitualmente como TTN<sup>4</sup> (siglas en inglés de *Time To Negativization*) y es muy variable (Kanda et al., 2015; Telzak et al., 1997a).

### **1.1.2. Epidemiología: La tuberculosis en el mundo y en nuestro entorno**

La tuberculosis es una enfermedad que afecta a la humanidad desde hace siglos y que sigue constituyendo un problema de salud importante en todo el mundo incluidos los países desarrollados. Está dentro del grupo de las 10 principales causas de muerte desde hace años y en 2015 fue responsable de más muertes que el VIH (World Health Organization, 2016). A pesar de que en las últimas décadas, a nivel mundial, se ha reducido de forma considerable la incidencia de tuberculosis y el número de muertes que causa, según la OMS, en 2015 hubo 10,4 millones de casos nuevos y se produjeron 1,8 millones de muertes por esta enfermedad de las cuales 0,4 eran personas infectadas por el VIH (World Health Organization, 2016).

En los 30 países que componen el Espacio Económico Europeo se declararon 60.195 nuevos casos en 2015, lo que supuso una tasa de 11,5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Considerada globalmente, esta tasa está entre las más bajas del mundo, pero la situación varía de un país a otro (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017).

En España en 2014 se notificaron 5.018 casos, lo que supuso 10,8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes (ISCIII, 2014).

En Andalucía, en 2016, hubo 645 casos nuevos (7,7 por cada 100.000 habitantes), 164 en la provincia de Sevilla (8,5/100.000 habitantes). La incidencia en Sevilla capital es mayor que en el conjunto de la provincia, de la comunidad autónoma y del país (tabla 1), siguiendo una tendencia descrita en muchos países que consiste en una mayor incidencia es en las grandes ciudades que en el resto del país y área circundante (de Vries et al., 2014).

<b>Área</b>	<b>Referencia</b>	<b>Año</b>	<b>Casos nuevos</b>	<b>Incidencia<sup>5</sup></b>
Mundo	(World Health Organization, 2016)	2016	10,4 millones	--
Europa (UE/EEE)	(European Centre for Disease Prevention and Control, 2017)	2015	60.195	11,5
España	(ISCIII, 2014)	2014	5.018	10,8

<sup>4</sup> El concepto "tiempo hasta la "negativización" puede aplicarse referido también a la baciloscopia. En este trabajo nos hemos centrado en el TTN del cultivo, por lo que en adelante, se entenderá por TTN el tiempo hasta la "negativización" del cultivo.

<sup>5</sup> Casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año.

Andalucía	(Sistema Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, 2016)	2016	645	7,7
Sevilla (provincia)		2016	164	8,5
Sevilla (distrito)		2016	96	13,9
Sevilla Norte (distrito)		2016	21	7,72

*Tabla 1. Epidemiología de la tuberculosis.*

## **1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

A pesar de que la tuberculosis, como ya hemos dicho, es una enfermedad antigua existen todavía muchos aspectos que no se conocen completamente. Es este trabajo se abordaron, fundamentalmente, tres aspectos de la enfermedad sobre los que todavía existen áreas de incertidumbre y sobre los que existe un gran interés, a la vista del creciente número de publicaciones:

- i. Los factores que influyen en el tiempo transcurrido desde la siembra de las muestras hasta la detección de micobacterias (TTD).
- ii. Los factores que influyen en el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la "negativización" de los cultivos (TTN).
- iii. La presencia de bajos niveles de colesterol plasmático total en pacientes con tuberculosis activa (TB) y los factores con los que se asocia.

Los dos primeros ítems hacen referencia a intervalos de tiempo relacionados con el cultivo de *M.tuberculosis* complex, el último hace referencia a un hallazgo analítico descrito desde hace años y del que todavía se desconoce la fisiopatología exacta y sus implicaciones.

En los siguientes apartados y de forma secuencial se realiza una exposición, basada en la información científica publicada, de porqué son relevantes cada uno de los temas tres temas en los que se centró el trabajo y cuál era el grado de conocimiento disponible así como las áreas de incertidumbre existentes que hacían necesario más investigaciones dando relevancia científica al trabajo llevado a cabo.

### **1.2.1. Factores asociados con el tiempo hasta la detección (TTD)**

#### **Importancia del cultivo en el diagnóstico de la tuberculosis**

Las técnicas microbiológicas en las que se basa el diagnóstico de la tuberculosis son: la baciloscopia, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y el cultivo.

La detección de bacilos ácido alcohol resistentes en tinciones de esputo examinadas al microscopio (baciloscopia) es la primera evidencia bacteriológica de la presencia de micobacterias en las muestras. Éste es el procedimiento más fácil y rápido que se lleva a cabo y proporciona al clínico una confirmación preliminar de la sospecha diagnóstica. La baciloscopia proporciona, además, una

estimación de la cantidad de bacilos que se le eliminan con el esputo y por tanto se ha usado como marcador de la contagiosidad del paciente (ATS & CDC, 2000; Lewinsohn et al., 2017; Shaw & Wynn-Williams, 1954). El cultivo ha sido durante muchos años la piedra angular en el proceso diagnóstico de la TB y fue el método que se evaluó en este trabajo. Hace ya algunos años se sumaron las TAAN (se pueden usar sondas de ARN y ADN) como formas de diagnóstico confirmatorio de la enfermedad. Estas técnicas están evolucionando rápidamente y sus ventajas fundamentales son que se pueden aplicar directamente sobre muestras clínicas, informan del diagnóstico molecular de resistencia (a rifampicina e isoniacida fundamentalmente) y permiten un resultado en horas (Lawn et al., 2013). Los métodos basados en la TAAN no sustituyen a la baciloscopia ni al cultivo; este último continúa siendo la piedra angular del diagnóstico de la tuberculosis (Lewinsohn et al., 2017) por sus ventajas sobre la baciloscopia y las técnicas de diagnóstico molecular:

Sensibilidad alta. Se ha estimado que debe haber entre 5.000 y 10.000 bacilos por mililitro de muestra para permitir la detección de bacterias por los métodos habituales de tinción (Yeager, Lacy, Smith, & LeMaistre, 1967). Por el contrario, la carga bacteriana necesaria para obtener un cultivo positivo es inferior (Hobby, Holman, Iseman, & Jones, 1973). Un resultado negativo en la baciloscopia no excluye el diagnóstico de tuberculosis. Entre un 20-50% de pacientes con tuberculosis pulmonar tienen baciloscopia negativa (Colebunders & Bastian, 2000; Mase et al., 2007). Con la baciloscopia pueden ocurrir falsos negativos debido a errores en el muestreo, inadecuada preparación o tinción de la muestra o tiempo de examen insuficiente. En comparación con los cultivos las TAAN parecen ser más sensibles y permiten detectar hasta 10 bacilos (Lawn et al., 2013). La sensibilidad del cultivo es de 80-85%.

La especificidad del cultivo es muy alta (98%). Las técnicas de tinción usadas (Ziehl-Neelsen y fluorocromos) no permiten distinguir entre micobacterias del complejo tuberculosis y micobacterias no tuberculosas e incluso pueden llevar a confusión con otras bacterias como *Nocardia spp.* (Vidal, Martin-Casabona, Juan, Falgueras, & Miravittles, 1996).

El cultivo puede distinguir entre bacterias viables y no viables. Tanto la baciloscopia como las TAAN detectan bacterias que pueden estar muertas y por ello pueden ser positivas (especialmente las TAAN) en pacientes que han finalizado un tratamiento antituberculoso correcto o que están respondiendo de manera satisfactoria al tratamiento (Friedrich et al., 2013; Vidal et al., 1996). En un estudio que incluyó a 898 pacientes con tuberculosis confirmada mediante cultivo y con baciloscopia positiva al diagnóstico, 27 casos (3%) seguían teniendo baciloscopia positiva a los 2 meses, pero con cultivos negativos (Lim et al., 2010). En otro estudio se observó que la conversión del cultivo ocurrió antes que la conversión de la baciloscopia en el 45% de los pacientes con una mediana de 22 días de retraso

(Olaru, Heyckendorf, Grossmann, & Lange, 2014) En el caso de las TAAN sólo se recomienda para el diagnóstico inicial y no para el seguimiento (ATS & CDC, 2000; Friedrich et al., 2013; Lewinsohn et al., 2017).

Permite el estudio de sensibilidad completo. Aunque en el mercado están disponibles pruebas basadas en TAAN que permiten identificar las resistencias genotípicas a rifampicina e isoniazida, no funcionan bien para otros antituberculosos de primera línea ni para los antituberculosos de segunda línea (Drobniewski et al., 2015).

Es, probablemente, mejor marcador de contagiosidad que la baciloscopia. Aunque, desde hace más de 5 décadas la baciloscopia se ha usado como marcador del riesgo de contagio a terceros (Liippo, Kulmala, & Tala, 1993; Lohmann et al., 2012; Shaw & Wynn-Williams, 1954). Los pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa también pueden transmitir la enfermedad (Behr et al., 1999; Hernández-Garduño et al., 2004; Lohmann et al., 2012; O'Shea et al., 2014a); en este sentido, en un estudio se estimó que los pacientes con cultivo positivo, pero baciloscopia negativa, eran responsables del 25% de los casos de ILT entre los contactos y de casi el 20% de los casos de tuberculosis activa (Hernández-Garduño et al., 2004).

### Importancia del TTD

El correcto uso e interpretación del cultivo para el diagnóstico de tuberculosis requiere que se tenga presente que la gran mayoría de las micobacterias de interés clínico, y en particular de *M.tuberculosis* complex, tienen un tiempo de multiplicación de 15 a 18 horas en condiciones favorables, de ahí que sean necesarias de 1 a 6 semanas de incubación para obtener un crecimiento apreciable en los medios de cultivo convencionales (Pfyffer G & Palicova F, 2015). De estos datos se extraen dos consecuencias con relevancia clínica: i) que los tiempos de diagnóstico son largos y ii) que existe una gran variabilidad entre individuos (C. M. Bark et al., 2011; Epstein et al., 1998; Pfeiffer et al., 2008).

Para los clínicos tiene gran interés conocer estos intervalos de tiempo y qué factores influyen en la duración de esos intervalos. Se exponen a continuación algunas de las consecuencias prácticas:

- i. El tiempo que transcurre desde que se siembra la muestra hasta que se detecta el crecimiento de la micobacteria en el cultivo puede llevar a un retraso en el diagnóstico que puede tener repercusiones clínicas. Conocer los factores que determinan esos tiempos de crecimiento puede ayudar en la toma de decisiones. Así en determinadas circunstancias podría estar justificado usar métodos alternativos de diagnóstico o incluso iniciar un tratamiento de manera empírica.
- ii. Puede ser un marcador de la respuesta al tratamiento (Dorman et al., 2009; Hesselring et al., 2010). La tasa de conversión del cultivo a los dos meses tras el inicio del tratamiento, así como el porcentaje de recurrencias a 24 meses tras la finalización del tratamiento se asoció con el TTD

en un estudio observación prospectivo que incluyó 263 pacientes con tuberculosis pulmonar sin infección por el VIH (Hesseling et al., 2010). También se ha descrito que el TTD tiende a aumentar en las muestras tomadas tras el inicio del tratamiento de forma directamente proporcional con los días de tratamiento y que ese aumento se asocia con la respuesta clínica (C. M. Bark et al., 2011; Charles M. Bark, Thiel, & Johnson, 2012; Epstein et al., 1998).

- iii. Podría ayudar a determinar la duración del aislamiento. En un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con tuberculosis pulmonar y en los que se realizaba monitorización del TTD al inicio y semanalmente tras el inicio del tratamiento se evaluó esta cuestión (Ritchie, Harrison, Vaughan, Calder, & Morris, 2007). Los autores proponían una duración del aislamiento basada en el TTD en las muestras de seguimiento, de forma que el aislamiento se podría levantar cuando el TTD fuese el mismo que el de los pacientes con baciloscopia negativa antes de iniciar el tratamiento (14 días).
- iv. En el mismo sentido podría estar asociado con el riesgo de contagiosidad de forma más fiable que la baciloscopia. En un artículo se observó que un TTD corto (<9 días) se asoció con un aumento del riesgo de transmisión (odds ratio, 2.56;  $p < .001$ ) y esta relación persistía después de ajustar por potenciales factores de confusión; además en ese mismo estudio se observó que el resultado positivo en la baciloscopia era un pobre predictor de la transmisión a los contactos (O'Shea et al., 2014a).
- v. Puede ser una alternativa a los cultivos cuantitativos que se usan con frecuencia en la evaluación de nuevos tratamientos antituberculosos como un marcador subrogado de eficacia pero que son laboriosos y requieren mucho tiempo (Johnson et al., 2003; Joloba et al., 2000; Rustomjee et al., 2008). Consiste en estudiar el cambio en el número de colonias encontradas en cultivos en medio sólido realizados a partir de muestras de esputo. Se ha postulado que el TTD puede sustituir a los cultivos cuantitativos en esta función por su mayor sencillez, fiabilidad, reproductibilidad y por ser más rápido (C. M. Bark et al., 2011; Diacon et al., 2010; Kolibab, Yang, Parra, Derrick, & Morris, 2014; Pheiffer et al., 2008; Weiner et al., 2010).

#### Factores que determinan el TTD en la literatura

Existe poca información bibliográfica sobre cuáles son los factores que influyen en el TTD. En dos estudios, que excluyeron a pacientes con infección por el VIH, se encontró asociación entre el TTD y el resultado de la baciloscopia y la extensión de la afectación radiológica en pacientes con tuberculosis pulmonar (Hesseling et al., 2010; O'Shea et al., 2014a). El TTD era menor en pacientes con baciloscopia positiva (HR 5,5;  $p < 0,01$ ) y estaba inversamente relacionado con la extensión radiográfica  $-3,2$  días de reducción por cada punto de aumento en una escala de 0-6-. En ese mismo

estudio no se encontró asociación con la edad, sexo, raza, país de nacimiento, tabaquismo previo, vacunación previa con BCG ni con el linaje (O'Shea et al., 2014a). En otro estudio se vio que la asociación entre el TTN y la gradación de la baciloscopia se mantuvo 2 semanas después de iniciado el tratamiento antituberculoso y una mayor diferencia de tiempo (a la dos semanas - al inicio) se asoció con mejores tasas de conversión del cultivo a los 2 meses (Olaru et al., 2014). La carga bacilar, pero medida como unidades formadoras de colonias en los cultivos en medio líquido también se asoció de forma inversamente proporcional con el TTD (Pheiffer et al., 2008).

### **1.2.2. Factores asociados con el tiempo hasta la "negativización" (TTN)**

#### Importancia del TTN

La "negativización" del cultivo debe ser el objetivo fundamental en el tratamiento de pacientes con tuberculosis (World Health Organization & Stop TB Initiative, 2010).

En la investigación de nuevas estrategias terapéuticas el cultivo al finalizar el tratamiento y la tasa de recaídas son objetivos muy importantes, pero requieren de seguimientos prolongados y grandes tamaños muestrales puesto que, en general, la recaída es poco frecuente haciendo que los ensayos que usan este objetivo sean muy caros (Nunn, Phillips, & Mitchison, 2010). Por ello, con frecuencia, el TTN es usado como un marcador subrogado de eficacia (Phillips et al., 2016). En un estudio con un gran tamaño muestral que incluía a pacientes con tuberculosis MDR de otros dos estudios se observó que entre los pacientes con éxito al finalizar el tratamiento la mediana de tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo fue significativamente más corta que en aquellos que al final tenían un fracaso terapéutico, a saber, 2 vs. 7 días (Kurbatova et al., 2015).

El conocimiento del TTN para un determinado paciente puede ayudar a una adecuada planificación de los recursos sanitarios. Aunque tradicionalmente es la positividad en la baciloscopia el parámetro usado como marcador de contagiosidad y para determinar la duración del aislamiento respiratorio (Shaw & Wynn-Williams, 1954), se ha estimado que hasta una sexta parte de los casos de tuberculosis son debidos a contacto con pacientes no bacilíferos (Behr et al., 1999; Hernández-Garduño et al., 2004; O'Shea et al., 2014a) y al contrario, la baciloscopia positiva no siempre supone riesgo de contagio (Vidal et al., 1996).

Por último, los pacientes cada vez más implicados en su enfermedad demandan información al clínico que los atiende, incluida la duración prevista de las medidas de aislamiento y la respuesta al tratamiento. Dar información precisa ayudaría a paliar el estrés que suponen para el paciente la enfermedad y su tratamiento.



### Factores que determinan el TTN según la literatura

Si los tiempos de crecimiento hasta la detección de micobacterias en cultivo y la variabilidad individual de crecimiento son grandes (TTD), aún pueden serlo más los intervalos que transcurren desde el inicio del tratamiento hasta la conversión o "negativización" del cultivo (TTN). En un estudio se observó que ese intervalo podía variar entre 26 y 87 días (Telzak et al., 1997a).

Para analizar qué conocimientos existían acerca de esta cuestión se realizó una búsqueda sistemática de artículos originales publicados e indexados en Medline / PubMed. Las características de la revisión fueron las siguientes:

El término de búsqueda usado fue "tuberculosis AND (time OR interval) AND (negativization OR negativity OR conversion) AND culture".

Se restringió la búsqueda a artículos escritos en español e inglés que contuvieran el término de búsqueda en el título y/o resumen y con fecha de publicación a partir de 1980.

Sólo se incluyeron artículos en los que se estudiaban características presentes antes de iniciar el tratamiento antituberculoso y no estudios en los que estudiaban factores evolutivos.

Se excluyeron estudios limitados únicamente a casos de tuberculosis MDR / XDR, no se excluyeron aquellos en los que el efecto de las resistencias era un factor más.

No se incluyó a estudios que valoraban intervenciones específicas (por ejemplo ensayos clínicos con medicamentos nuevos)

Se descartaron estudios en los que sólo se estudiaba el TTN de la baciloscopia.

Usando estos criterios expuestos se identificaron 213 artículos; tras una primera lectura del resumen se descartaron 184 artículos y tras la lectura del texto completo se descartaron otros 2 artículos, quedando finalmente 27 artículos. De ellos, 13 habían sido publicado entre 1980 y 2010 (año de inicio del proyecto) y los restantes 14 fueron publicados desde 2011 hasta la fecha. A la luz de estos número se intuye que ha sido un tema gran interés en los últimos años.

En el [ANEXO 1](#) se muestra de manera resumida las características principales de los estudios más relevantes.

### *Limitaciones de los estudios publicados en la literatura*

Cuando quisimos analizar de forma conjunta la información suministrada sobre el TTN por los estudios previos que han sido comentados más arriba y resumidos en el [ANEXO 1](#), nos encontramos con varias limitaciones:

Las poblaciones incluidas eran poco homogéneas con criterios de inclusión y exclusión diferentes. Por

ejemplo, en los estudios analizados no había homogeneidad en cuanto al porcentaje de pacientes con infección por el VIH que osciló entre el 0 y el 59% (Kanda et al., 2015; Telzak et al., 1997a) o el porcentaje de casos con baciloscopia positiva al inicio. Por otro lado algunas de las publicaciones se limitaba a pacientes que fueron atendidos en servicios concretos como por ejemplo servicios de enfermedades infecciosas o de patología respiratoria (Fortún et al., 2007; Gullón et al., 2009).

Sesgos de selección. Con frecuencia se excluyeron los casos con seguimiento incompleto. En una enfermedad de larga duración como la tuberculosis las pérdidas de seguimiento son frecuentes por múltiples motivos (traslado a otros centros, abandono del tratamiento, fallecimiento, etc); en los estudios previos muchos de estos pacientes fueron excluidos siguiendo criterios no homogéneos. Eso hizo que se perdiera información, puesto que las variables asociadas con las pérdidas de seguimiento podrían también influir en el TTN y limitaba el análisis agrupado de los datos.

Diseño no homogéneo. La mayoría de estudios tuvieron un carácter retrospectivo y sólo en algunos de los estudios analizados la inclusión de casos se realizó de forma prospectiva (Fortún et al., 2007; Nijenbandring de Boer et al., 2014; Senkoro, Mfinanga, & Mørkve, 2010).

La forma de estudiar la variable resultado principal asociada con el tiempo hasta la "negativización" fue diferente. En la mayoría de estudios se analizó como variable cualitativa expresada como porcentajes de conversión sobre la que se aplicaron análisis tipo Chi-cuadrado o T-Student (y sus equivalentes no paramétricos) o bien regresión logística en los modelos multivariantes. En particular la tasa de cultivos negativos a los 2 meses (8 semanas) fue una de las variables resultados más usadas. Esto se debía a que la conversión del cultivo tras 2 meses de tratamiento antibiótico ha sido considerado un marcador subrogado de cura a largo plazo (Mitchison, 1993). Menos de la mitad de los estudios analizados usó métodos de supervivencia.

Las variables independientes incluidas eran diferentes. En casi todos los estudios se analizó el papel de variables como el sexo, la edad, la presencia de cavitaciones en la radiografía de tórax o la carga bacteriana en la baciloscopia; sin embargo la homogeneidad en cuanto a otras variables (p.ej. parámetros bioquímicos y hematológicos, tabaquismo, duración de los síntomas, hábitos tóxicos) es baja. Esto implica falta de información de esos factores y también variabilidad en los modelos ajustados.

Periodicidad del muestreo también variable, que pudo ser semanal, quincenal, mensual, etc.

### *Baciloscopia y cavitaciones*

Las variables que, de forma más o menos constante, se asociaban con un mayor tiempo hasta la "negativización" del cultivo eran:

- i. La concentración de BAAR en la baciloscopia al diagnóstico. A mayor concentración, mayor tiempo hasta la "negativización" (Caetano Mota, Carvalho, Valente, Braga, & Duarte, 2012; Fortún et al., 2007; Güler, Unsal, Dursun, Aydin, & Capan, 2007; Hatsuda et al., 2015; Horne, Johnson, Oren, Spitters, & Narita, 2010; Kanda et al., 2015; H. Y. Lee et al., 2014; Nijenbandring de Boer et al., 2014; Parikh, Nataraj, Kanade, Khatri, & Mehta, 2012; Telzak et al., 1997a; J.-Y. Wang et al., 2009) .
- ii. La presencia de cavitaciones en la radiografía de tórax (Caetano Mota et al., 2012; Fortún et al., 2007; Güler et al., 2007; Gullón et al., 2009; Horne et al., 2010; Nakamura, Hagiwara, Hamai, Taguri, & Terauchi, 2014; Nijenbandring de Boer et al., 2014; Telzak et al., 1997a; Visser et al., 2012; J.-Y. Wang et al., 2009).

A pesar de que la asociación de estos dos factores con el TTN parecía bastante clara, no era constante ni unánime, de hecho, en algunos trabajos el efecto de una u otra se diluía en los estudios multivariantes (Caetano Mota et al., 2012; Güler et al., 2007; Horne et al., 2010) o directamente no existía desde el inicio (Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009; Visser et al., 2012).

La controversia era aún mayor sobre el papel que jugaban otros factores como el tabaquismo y otras adicciones, la infección por el VIH, las resistencias a fármacos antituberculosos, la pauta de tratamiento usada, etc. A continuación se analizaron alguno de esos factores con mayor profundidad.

### *Tabaquismo*

Se acepta que el tabaquismo es un factor de riesgo para presentar TB (Levy, Connolly, & O'Brien, 1996; O'Leary et al., 2014), pero su influencia en la conversión microbiológica no está clara. Respecto de la influencia del tabaco sobre el tiempo hasta la "negativización" los datos son controvertidos en los diferentes estudios publicados y muchos solo hacen referencia a la conversión de la baciloscopia sin proporcionar información sobre el cultivo. En uno de esos estudios se encontró un tiempo hasta la "negativización" de la baciloscopia de 22 días en fumadores y de 20 días en no fumadores, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Domínguez-Castellano et al., 2003). Un trabajo en el que se analizaba específicamente el TTN del cultivo encontró asociación con el tabaquismo en el análisis multivariante (Kanda et al., 2015). En otro no se encontró diferencias respecto a las tasas de conversión entre fumadores y no fumadores a los dos meses de tratamiento, pero al hacer un análisis estratificado encontraron diferencias significativas en los pacientes fumadores inmigrantes, los que tenían una alta carga bacilar e infiltrados extensos en la radiografía de tórax (Abal et al., 2005). Gullón *et al.* analizaron a 98 pacientes encontrando que los fumadores tenían mayor probabilidad de persistencia de un cultivo positivo a los dos meses de iniciado el tratamiento (Gullón Blanco et al.,

2007). Posteriormente analizaron exclusivamente a fumadores con tuberculosis pulmonar bacilífera para estudiar los factores que mediaban esta relación; en el análisis univariante, sólo dos variables se relacionaron de forma significativa con la persistencia de cultivos positivos, a saber, el sexo femenino y la presencia de un patrón difuso en la radiografía de tórax con cavitaciones sin encontrar relación con el consumo acumulado (Gullón et al., 2009). Un estudio similar que sólo se incluía a fumadores encontró una asociación dosis dependiente con respecto a la conversión (Nijenbandring de Boer et al., 2014).

#### *Infección por el VIH*

En relación con el papel de la infección VIH la mayoría de las publicaciones apuntan a que se asocia con unos tiempos hasta la "negativización" del cultivo menores que en pacientes sin infección por el VIH, sin embargo, en muchos casos los resultados no han sido estadísticamente significativos. Así en un trabajo observaron, en el análisis univariante, que los pacientes con infección por el VIH, tenían mayor tasa de conversión de la baciloscopia de esputo a las 4 semanas de tratamiento, sin embargo, en el análisis multivariante la presencia de VIH no se asoció de forma significativa con el TTN del cultivo en ese punto temporal (Fortún et al., 2007). En el resto de estudios analizados no se encontró asociación en el análisis bivariado (Horne et al., 2010; Senkoro et al., 2010; J.-Y. Wang et al., 2009). La posible asociación entre la infección por el VIH y el menor TTN, se ha explicado por la menor frecuencia de lesiones cavitadas y patrones radiográficos avanzados en grupo de pacientes (González-Martín et al., 2010), que sí parecen tener una fuerte correlación con el tiempo hasta la "negativización". Por otro lado, muchos de los estudios recuperados excluyen a los pacientes VIH.

#### *Tratamiento antituberculoso y resistencias a antituberculosos*

En relación con la medicación usada, en el estudio de Fortún *et al* no encontraron diferencias significativas en función de el tratamiento usado de inicio, de manera que las pautas con etambutol asociadas a isoniacida, rifampicina y pirazinamida en ausencia de resistencias no produjeron acortamiento significativo en el TTN, ni tampoco se produjeron diferencias cuando se hacían cambios por toxicidad de tratamiento (Fortún et al., 2007). En otro estudio se observó que las pautas distintas a la estándar con RHZE se asociaba con mayor TTN (J.-Y. Wang et al., 2009)

Respecto del papel de las resistencias a fármacos los resultados de los estudios previos son también variables. Así, las cepas multirresistentes (MDR) se asocian en la mayoría de estudios con alargamiento del tiempo hasta la conversión (Fortún et al., 2007; J. Kim et al., 2016), aunque en muchos estudios se han excluido a estos pacientes. Sin embargo el papel de las resistencias individuales no suele ser significativo, cuando se instaura una terapia con varias drogas (Caetano Mota

et al., 2012; Fortún et al., 2007; Gullón et al., 2009; J.-Y. Wang et al., 2009). En cualquier caso, hay que tener en cuenta que estos estudios analizados no estaban diseñados para analizar el efecto de intervenciones terapéuticas (comparar combinaciones de antituberculosos) y que entre los criterios de búsqueda se excluyó los estudios basados únicamente en casos de tuberculosis MDR o extremadamente resistente (XDR).

#### *Reactantes de fase aguda y biomarcadores*

Poco se sabe sobre la utilidad de los biomarcadores en la predicción del tiempo hasta la "negativización". Un estudio brasileño publicado en 2009 (Almeida et al., 2009) analizaba varios marcadores bioquímicos de fase aguda para tratar de descubrir si influían en la respuesta al tratamiento.  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida, la  $\alpha$ 1-antitripsina, la proteína C reactiva (PCR) y el factor del complemento C3 elevados eran predictores de respuesta más lenta al tratamiento. En otro estudio más reciente se observó que los niveles de diversos marcadores de inflamación elevados se asociaban a peores respuestas radiológicas y que en pacientes con persistencia de la elevación de esos marcadores en el día 60 tras el inicio del tratamiento se asociaba con mayor probabilidad de persistencia de baciloscopia positiva (Mesquita et al., 2016, 2016).

#### *Edad*

En general los en los estudios previos en los que se analizaron los factores que influían en el TTN del cultivo no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la edad y el TTN. Sólo en un estudio sobre los factores que influían el TTN de la baciloscopia se encontró en el análisis multivariante asociación entre la positividad de la baciloscopia a los dos meses y la edad mayor de 40 años (Singla et al., 2003).

#### *Género*

En general en los estudios previos en los que se analizaron los factores que influían en el TTN del cultivo no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre el sexo y el TTN. En un estudio en el que se estudiaba la tasa de conversión del cultivo a los dos meses de iniciado el tratamiento se encontró asociación con el sexo cuando el análisis se restringió a los fumadores, a saber, las mujeres tenían más probabilidad de cultivo persistentemente positivo (Gullón Blanco et al., 2007).

#### *Diabetes*

Muchos estudios han explorado la relación entre diabetes y tuberculosis, la primera, una enfermedad cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, la segunda, todavía con alta incidencia en muchas partes del planeta (Dooley & Chaisson, 2009; Workneh, Bjune, & Yimer, 2017). En lo que

respecta a la asociación de la diabetes con el TTN los resultados eran contradictorios, en general no parecía existir una asociación entre ambas variables (Caetano Mota et al., 2012; Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009; Horne et al., 2010; J.-Y. Wang et al., 2009). En algunos trabajos había asociación en el análisis univariante, pero ésta se diluía al controlar por otras variables (Hatsuda et al., 2015; Nakamura et al., 2014) y finalmente, en otros, la asociación se mantuvo en el análisis multivariante (Güler et al., 2007).

#### *Otros factores*

La relación del peso y el estado nutricional con el TTN ha sido poco estudiada con anterioridad y es contradictoria a la vista de los estudios previos. En varios estudios no se encontró asociación entre ambas variables (Caetano Mota et al., 2012; Hesselning et al., 2010), mientras que en otros la asociación estaba presente y en uno de ellos se mantuvo al controlar por otras variables (Hatsuda et al., 2015; Nijenbandring de Boer et al., 2014).

Aunque el papel de esta variable ha sido poco estudiado, en un trabajo se describía que haber tenido tuberculosis previamente se asociaba con mayor TTN (Parikh et al., 2012) mientras que en otros no se encontró asociación (Caetano Mota et al., 2012; Fortún et al., 2007; Nijenbandring de Boer et al., 2014).

La asociación entre la extensión radiológica de las lesiones pulmonares (más allá de la presencia de cavernas) y el TTN también ha sido controvertido con resultados discordantes en la literatura previa (Caetano Mota et al., 2012; Gullón et al., 2009; J.-Y. Wang et al., 2009).

En el tratamiento de la tuberculosis causada por cepas MDR o XDR se usan pautas que contienen fármacos de segunda línea durante largos periodos de tiempo. Los resultados del tratamiento son peores que cuando se trata de cepas sensibles (Cegielski et al., 2016; WHO, 2016). Pero más allá de estos casos, se sabe poco sobre cómo afectan las resistencias (y en particular las monorresistencias) al TTN. El efecto negativo sobre el TTN no siempre fue observado en alguno de los estudios previos (Caetano Mota et al., 2012; Horne et al., 2010; J. Kim et al., 2016; J.-Y. Wang et al., 2009).

La asociación entre el TTD y el TTN fue estudiada en varios trabajos previos (Olaru et al., 2014; Visser et al., 2012). En uno de esos trabajos, usando análisis por métodos de supervivencia, encontraron un incremento de 3 días en el TTD basal estaba asociado con un incremento del 40% en la probabilidad de conversión del cultivo (Visser et al., 2012).

#### *Factores que determinan el TTN de la baciloscopia según la literatura*

Aunque no era un objetivo de este trabajo estudiar los factores que influyen en la "negativización" de

la baciloscopia (se centró en el cultivo), las publicaciones en los que se había abordado de forma conjunta el estudio de los factores que influyen el TTN de la baciloscopia y del cultivo mostraron que la "negativización" de la baciloscopia se veía afectada por los mismos factores que influían en el cultivo con una fuerte correlación entre ambas ( $r=0.72$ ;  $p<0.01$ ) si bien la "negativización" de la baciloscopia precedía a la del cultivo en 1-4 días (Fortún et al., 2007; Güler et al., 2007; Horne et al., 2010; Telzak et al., 1997a; J.-Y. Wang et al., 2009). El tiempo hasta la "negativización" de la baciloscopia de esputo oscilaba ampliamente en los estudios previamente publicado entre 22 y 59 días, y en todos ellos con gran amplitud de intervalos con desviaciones estándar entre 18 y 22 días (Domínguez-Castellano et al., 2003; Telzak et al., 1997a).

### Áreas de incertidumbre en el conocimiento acerca de los factores asociados con el TTN

En resumen, en los últimos años se ha generado un gran volumen de información en relación a los factores que influyen con el TTN, pero la mayor parte de los estudios expuestos aquí son de carácter retrospectivo, sobre cohortes poco comparables y con limitaciones metodológicas. Parecía bastante clara la implicación de factores como la alta concentración bacteriana en la baciloscopia o la presencia de cavernas (ambos factores directamente asociados con mayores TTN), pero ni siquiera, sobre la influencia de estas dos variables existía unanimidad. El papel de otros factores era todavía más controvertido (tabaco, VIH, inmigración, presencia de resistencias a fármacos antituberculosos, etc.) y por tanto no está aclarado completamente su papel. Finalmente, la importancia de otros factores ha sido poco estudiada como son el peso y el estatus nutricional, distintos parámetros bioquímicos (PCR, hemoglobina, plaquetas, etc) o el efecto del TTD. Por todo lo expuesto en los apartados precedentes, existían áreas de incertidumbre y espacio de mejora en el conocimiento disponible acerca de los factores asociados con el TTN que daban relevancia científica a nuevos proyectos de investigación en este campo.

### **1.2.3. Hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis**

Existe un interés creciente en el papel que el metabolismo del colesterol tiene en la patogénesis de la tuberculosis que se ha traducido en la publicación de diversos artículos científicos en los años precedentes. Por un lado, aunque *Mycobacterium tuberculosis* no puede producir esteroides, en su genoma se han identificado varios genes que participan en el catabolismo del colesterol. Se ha descrito una fuerte respuesta serológica en pacientes con TB (vs. ILT) frente a varias enzimas lipolíticas (Lecoufle et al., 2011) y existen pruebas de que *M.tuberculosis* hace uso del colesterol de los huéspedes infectados y que esto juega un papel importante en su persistencia y virulencia (Gatfield & Pieters, 2000; Kim et al., 2010; Miner, Chang, Pandey, Sasseti, & Sherman, 2009; Wiperman,

Sampson, & Thomas, 2014). Mediante análisis inmunohistoquímico de granulomas tuberculosos se observó la presencia de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico en las células que rodeaban el caseum; así mismo, en el propio caseum se ha identificado colesterol, ésteres de colesterol, triacilgliceroles y ceramidas (Kim et al., 2010). Por otro lado, niveles bajos de colesterol plasmático total (CPT) fueron descritos en pacientes con tuberculosis pulmonar antes de que existieran tratamientos antituberculosos eficaces (Méndez Gil, 1953) y ha sido reportado más recientemente también (Deniz et al., 2007; Pérez-Guzmán, Vargas, Torres-Cruz, & Villarreal-Velarde, 2002).

Algunas variables clínicas como la edad, el sexo, el peso corporal, la presencia de comorbilidades, así como, algunos datos bioquímicos (como por ejemplo las proteínas plasmáticas y el recuento de linfocitos) son importantes determinantes del CPT (Bakx, van den Hoogen, Deurenberg, van Doremalen, & van den Bosch, 2000; Berns, de Vries, & Katan, 1988; Combs et al., 2013; González Madroño, Mancha, Rodríguez, de Ulibarri, & Culebras, 2011) y no han sido tenidos en cuenta lo su suficiente cuando se ha abordado el estudio del CPT en pacientes con TB. En efecto, la TB causa anorexia y pérdida de peso (Schwenk & Macallan, 2000); y éste, a su vez, influye en los niveles de CPT (Klop, Elte, & Cabezas, 2013; Kukkonen, Rauramaa, Voutilainen, & Hietanen, 1982). Además los déficits nutricionales y la pérdida de peso, que con frecuencia están presentes en pacientes con tuberculosis, han sido asociados con un peor pronóstico de la tuberculosis (Hatsuda et al., 2015; H.-J. Kim et al., 2010; Pednekar, Hakama, Hebert, & Gupta, 2008; Putri et al., 2014; Schwenk & Macallan, 2000). Por tanto, el peso corporal es un factor de confusión muy importante que debe ser tenido en cuenta cuando se estudia la relación entre la tuberculosis y el colesterol plasmático.



## SECCIÓN 2. HIPÓTESIS



Las hipótesis de las que partía este trabajo eran las siguientes:

- a. En pacientes con tuberculosis pulmonar, existen determinados factores que se asocian con un mayor tiempo hasta la detección de *M. tuberculosis* complex en los cultivos antes del inicio del tratamiento antituberculoso. De manera inversa, la presencia de otras variables acorta ese tiempo.
- b. En pacientes con tuberculosis pulmonar, existen determinados factores que se asocian con un mayor tiempo hasta la "negativización" del cultivo tras el inicio del tratamiento antituberculoso. De manera inversa, la presencia de otras variables acorta ese tiempo.
- c. La tuberculosis activa condiciona bajos niveles de colesterol plasmático de forma independiente a otras variables como el IMC, la edad o el sexo.



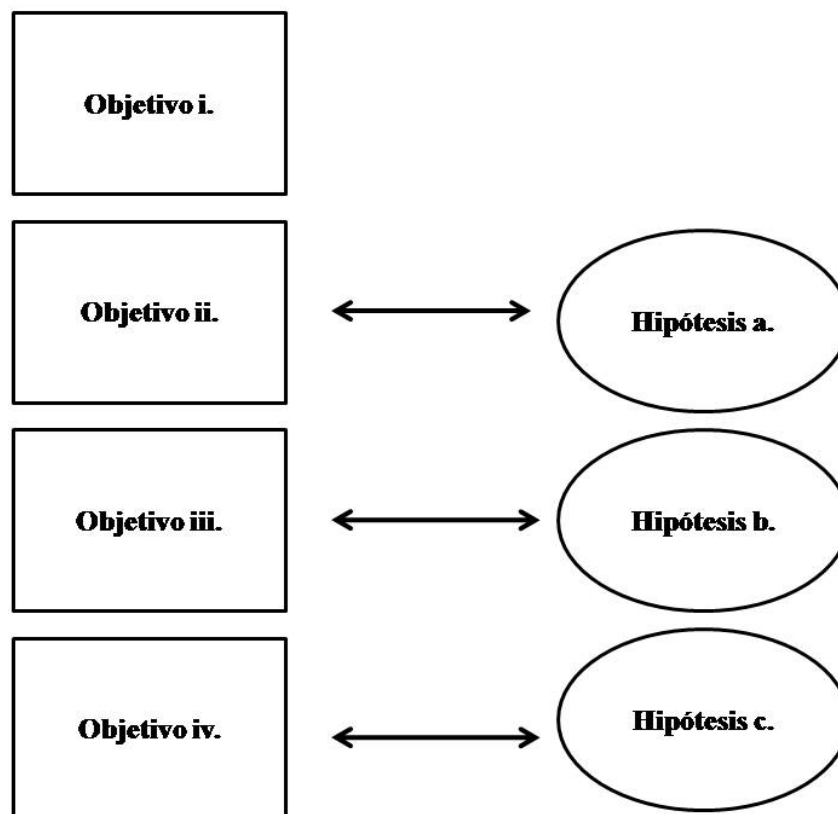
### SECCIÓN 3. OBJETIVOS



Los objetivos que se plantearon con la realización de este trabajo fueron los siguientes:

- i. Descripción epidemiológica, clínica y evolutiva de una cohorte de pacientes con tuberculosis.
- ii. Analizar los factores que determinan el tiempo que transcurre desde la siembra de la muestra clínica hasta la detección de micobacterias en medio de cultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico en pacientes con tuberculosis pulmonar (**tiempo hasta la detección; TTD**).
- iii. Analizar los factores que condicionan el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antituberculoso hasta la "negativización" del cultivo en pacientes con tuberculosis pulmonar (**tiempo hasta la "negativización" del cultivo; TTN**).
- iv. Analizar los factores que determinan el colesterol plasmático en pacientes con infección tuberculosa (tuberculosis activa e infección latente tuberculosa) prestando especial atención al papel de la enfermedad activa y el índice de masa corporal.

En la figura 1 se observa la relación entre los objetivos y las hipótesis del estudio. El objetivo (i) no partía de ninguna hipótesis prefijada, el objetivo (ii) partía de la hipótesis (a), el objetivo (iii) partía de la hipótesis (b) y el objetivo (iv) partía de la hipótesis (c).



*Figura 1. Relación entre los objetivos y las hipótesis del estudio.*





## SECCIÓN 4. METODOLOGÍA



#### 4.1. DISEÑO GENERAL

El trabajo constó de dos estudios con diferentes diseños para responder a los diferentes objetivos que fueron planteados. Para responder a los objetivos (i), (ii) y (iii) se diseñó un estudio observacional de cohorte prospectivo (estudio 1). Para responder al objetivo (iv) se diseñó un estudio observacional transversal retrospectivo (estudio 2). En la tabla 2 se esquematiza el diseño del estudio en función de los objetivos planteados y las hipótesis de partida.

Hipótesis		Objetivos		Diseño	Comentarios
		i.	Descripción epidemiológica, clínica y evolutiva de una cohorte de pacientes con tuberculosis.		
a.	En pacientes con tuberculosis pulmonar, existen determinados factores que se asocian con un mayor tiempo hasta la detección de <i>M. tuberculosis</i> complex en los cultivos antes del inicio del tratamiento antituberculoso. De manera inversa, la presencia de otras variables acorta ese tiempo.	ii.	Analizar los factores que determinan el tiempo que transcurre desde la siembra de la muestra clínica hasta la detección de micobacterias en medio de cultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico en pacientes con tuberculosis pulmonar ( <b>tiempo hasta la detección; TTD</b> ).	Estudio observacional de cohorte prospectivo (estudio 1).	Sólo incluye a pacientes con tuberculosis activa.
b.	En pacientes con tuberculosis pulmonar, existen determinados factores que se asocian con un mayor tiempo hasta la "negativización" del cultivo tras el inicio del tratamiento antituberculoso. De manera inversa, la presencia de otras variables acorta ese tiempo.	iii.	Analizar los factores que condicionan el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antituberculoso hasta la "negativización" del cultivo en pacientes con tuberculosis pulmonar ( <b>tiempo hasta la "negativización" del cultivo; TTN</b> ).		
c.	La tuberculosis activa condiciona bajos niveles de colesterol plasmático de forma independiente a otras variables como el IMC, la edad o el sexo.	iv.	Analizar los factores que determinan el <b>colesterol plasmático total (CPT)</b> en pacientes con infección tuberculosa (tuberculosis activa e infección latente) tuberculosa).	Estudio observacional transversal y retrospectivo (estudio 2).	Incluye a pacientes con tuberculosis activa y con infección latente tuberculosa.

Tabla 2. Hipótesis, objetivos y diseño del estudio.

## **4.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 1**

### **4.2.1. Población del estudio**

#### Ámbito geográfico y fuente de los casos

El Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena, a través de su sección de micobacterias, fue la fuente de información que permitió detectar los casos incluidos en la cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis activa. Dicho laboratorio centraliza todos los estudios microbiológicos del Área Sanitaria recibiendo muestras del propio hospital, de los Centros de Especialidades y de los Centros de Atención Primaria. El Hospital es un centro público de tercer nivel, con 800 camas que presta servicio público a un Área Sanitaria que abarca una población de 481.296 habitantes residentes en Sevilla capital y de otras zonas urbanas y rurales de Andalucía Occidental (Servicio Andaluz de Salud, 2015).

#### Criterios de selección y periodo de estudio

Todos los pacientes con aislamiento de *M.tuberculosis* complex en cultivo (de cualquier muestra biológica) en el área sanitaria Virgen Macarena a partir del 1 de Noviembre de 2010 y hasta septiembre de 2014. Sólo se incluyeron los casos confirmados mediante cultivo. No se incluyó a los pacientes con diagnóstico “empírico” de tuberculosis pulmonar sin confirmación microbiológica y a aquellos pacientes diagnosticados en otros centros, pero seguidos en nuestro hospital.

#### Cohorte y subcohortes de estudio

El presente trabajo tenía diferentes objetivos y para dar respuesta a cada uno de ellos se utilizó un subconjunto de la cohorte de pacientes con tuberculosis detectados en el periodo de estudio. Se definieron varias poblaciones de estudio en función de sus características y el objetivo al que respondían. Así por ejemplo, no todos los pacientes con tuberculosis tenían afectación pulmonar o aún teniéndola no todos llegaron a iniciar el tratamiento antituberculoso (y por tanto no fueron incluidos en el estudio de los factores que influían en el TTN). De igual forma, un paciente con tuberculosis pulmonar que inició el tratamiento pudo no tener disponibles muestras respiratorias para seguimiento por distintos motivos y por tanto, tampoco fue de utilidad para el estudio de los factores que determinan el TTN. En la tabla 3 se define cada una de esas cohortes y se relaciona con el objetivo al que pueden dar respuesta.

<b>Nombre de la cohorte</b>	<b>Definición</b>	<b>Objetivos</b>
Tuberculosis adultos	Pacientes de edad $\geq 14$ años con tuberculosis de cualquier localización confirmada mediante aislamiento de <i>M.</i>	Descripción epidemiológica, clínica y evolutiva.

Nombre de la cohorte	Definición	Objetivos
	<i>tuberculosis</i> complex en cultivo (medio sólido y/o líquido)	
Tuberculosis pulmonar	Pacientes de edad $\geq 14$ años con tuberculosis con afectación pulmonar ( $\pm$ otra localización) confirmada mediante aislamiento de <i>M. tuberculosis</i> complex en cultivo (medio sólido y/o líquido)	Estudiar los factores que determinan el tiempo hasta la detección; <i>TTD</i> .
Tuberculosis pulmonar para el estudio del TTN	Pacientes de edad $\geq 14$ años con tuberculosis que afecta a pulmones ( $\pm$ otras localizaciones) confirmada mediante aislamiento de <i>M. tuberculosis</i> complex en cultivo (medio sólido y/o líquido), que iniciaron tratamiento antituberculoso y que además tienen una muestra de seguimiento en los 30 días siguientes (en caso de ser negativa).	Analizar los factores que condicionan el tiempo hasta la "negativización" del cultivo; <i>TTN</i> .

Tabla 3. Subdivisión de la cohorte del estudio 1.

#### Selección de casos para el estudio de los factores asociados con el TTN

Para que un caso particular pudiera ser incluido en el análisis del tiempo hasta la "negativización" de la baciloscopia debía cumplir los siguientes criterios:

Edad igual o superior a 14 años.

Que el caso tuviese afectación pulmonar

Que el caso hubiera iniciado el tratamiento antituberculoso

Que se dispusiese de, al menos, una muestra válida para cultivo "de control" tras el inicio del tratamiento.

Que dicha muestra, en caso de ser cultivo negativo, hubiese sido tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

#### *Justificación de los criterios usados en la selección de los casos útiles para el estudio del TTN*

Dado que se trataba de un estudio observacional, sin intervención, la periodicidad con la que se tomaron las muestras de control para estudio de micobacterias fue variable. Eso implica que para un determinado caso la fecha de "negativización" medida pudo ser diferente de la "real". Como ejemplos, en las figuras 2 y 3 se representan de forma gráfica varios ejemplos de como pueden coincidir o no estos dos eventos. En la figura 2 aparecen resaltados dos ejemplos en los que la situación es ideal

(ambos tiempos coinciden o están muy próximos) y en la figura 3, tres situaciones teóricas indeseables (en las que el muestreo realizado no permitiría estimar de forma verdadera el TTN).

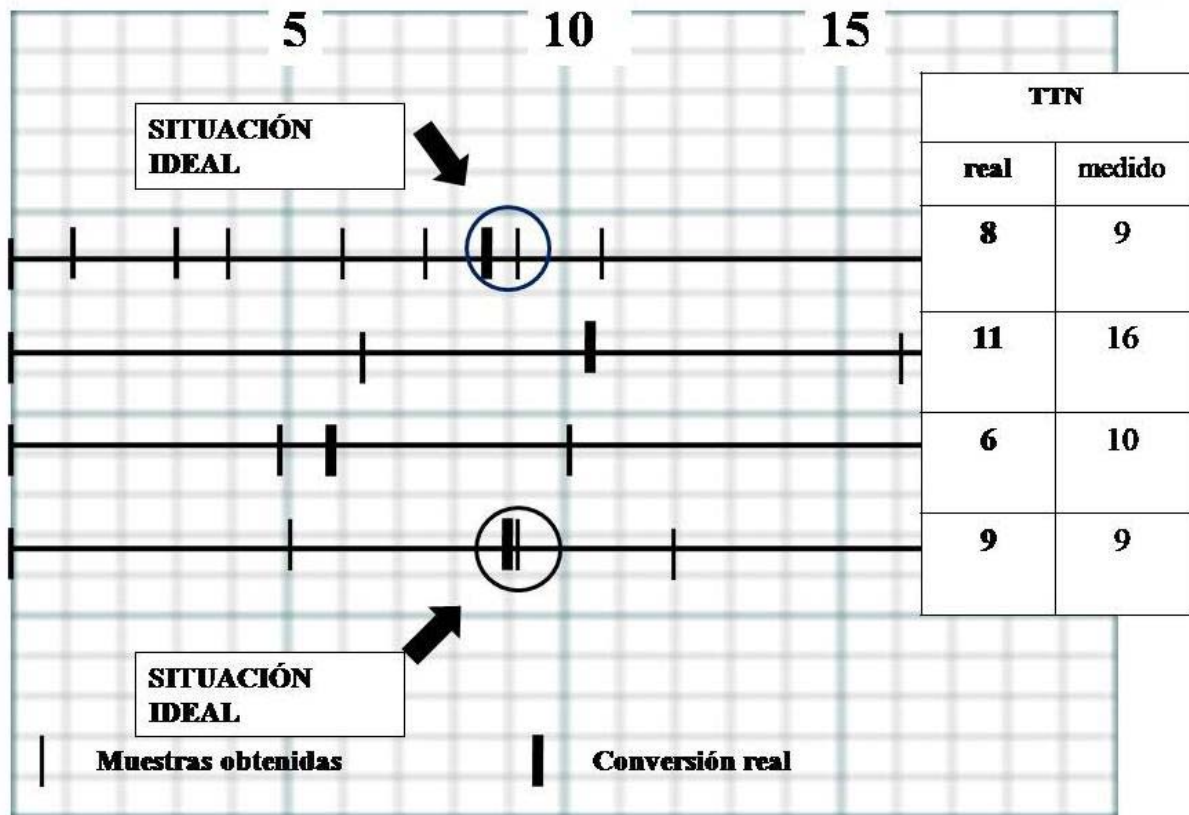


Figura 2. Relación entre el TTN "real" y el TTN "medido". Se resaltan dos situaciones ideales en las que ambos coinciden o están muy próximos.

En los estudios previos revisados que abordaron la cuestión de los factores que influían en el TTN se describía que la mediana hasta la "negativización" que oscilaba entre 26 y 39 días (Kanda et al., 2015; Telzak et al., 1997b) y la media entre 32 y 57 días (Güler et al., 2007; Telzak et al., 1997b). Por eso se estableció como criterio de inclusión que se dispusiese de, al menos, una muestra válida para cultivo "de control" tras el inicio del tratamiento y que esa muestra, en caso de ser cultivo negativo, hubiese sido tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento. El criterio temporal de 30 días estaba también soportado por las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, que recomiendan que el seguimiento bacteriológico, en los que es factible la obtención de muestra, se realice en el primer mes, el segundo y, si el cultivo del segundo mes persiste positivo, mensualmente hasta la "negativización" (Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad, 2010).

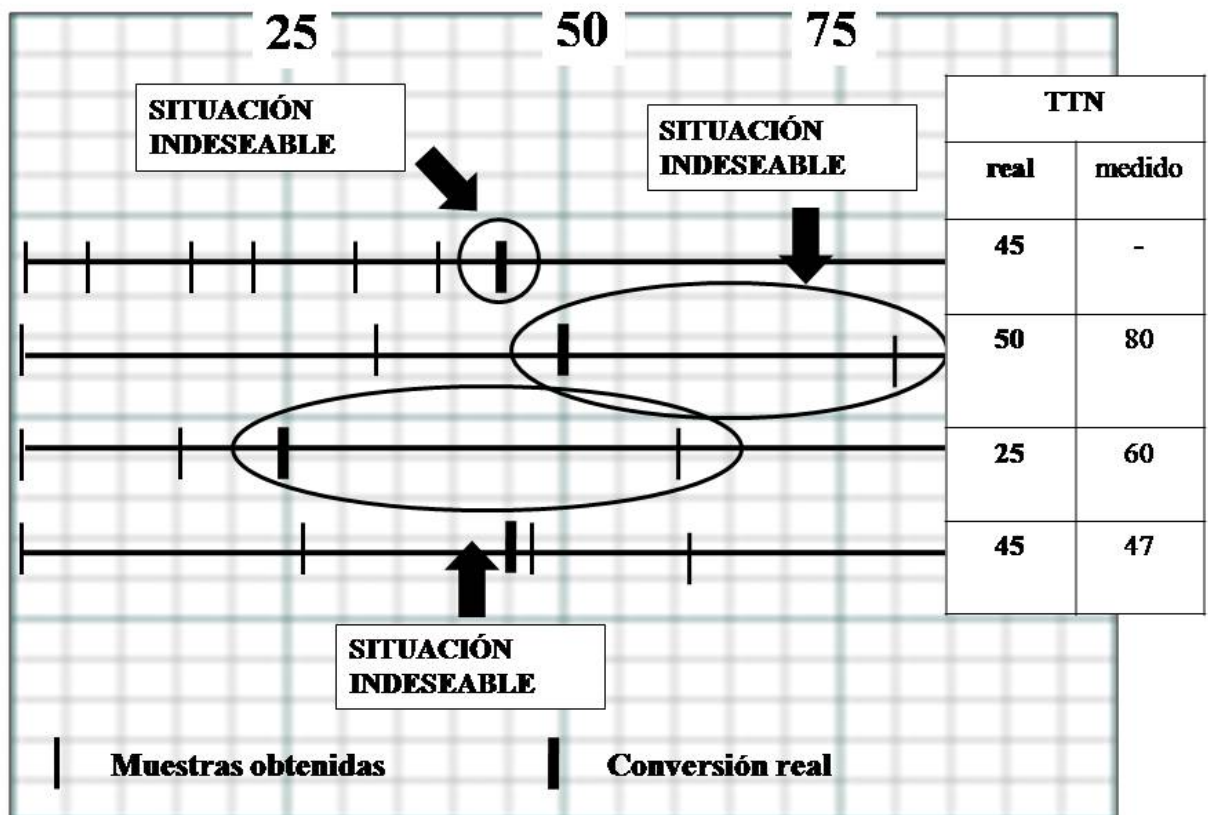


Figura 3. Relación entre el TTN "real" y el TTN "medido"<sup>6</sup>.

#### Ejemplos de clasificación de los casos para el análisis de supervivencia

En la figura 4 se representan gráficamente diferentes situaciones teóricas paradigmáticas de resultados en el muestreo microbiológico. De cara al análisis de supervivencia (análisis de los factores asociados al TTN) los casos fueron valorados de la siguiente forma:

Caso no válido (ejemplo i). Es una situación poco favorable puesto que la "negativización" se confirmó en el día 40, pero el margen de aproximación a la realidad es muy amplio (entre el día 1 y el 40) por no existir muestras previas.

Caso válido (ejemplos ii y iii). El ejemplo 2 es una situación ideal puesto que la "negativización" se confirma en el día 25 (podemos afirmar que ésta ocurrió "realmente" entre el día 15 y 25). El ejemplo iii refleja una situación intermedia en la que la "negativización" se confirmó en el día 20.

<sup>6</sup> En la tabla se resaltan 3 situaciones indeseables en las que el TTN o bien no se pudo medir (ejemplo de la parte superior) o bien no midió de forma fidedigna la situación real.

Caso válido censurado (ejemplos iv, v y vi). Los ejemplos iv y v son situaciones en las que no hay constancia de "negativización", pero la existencia de muestras positivas tras el inicio del tratamiento nos permite afirmar que, al menos, el cultivo fue positivo durante 10 y 45 días (ejemplos iv y v respectivamente). El ejemplo vi corresponde a una situación en la que sí había constancia de cultivo negativo, pero la primera muestra negativa se tomó con un intervalo de 40 días desde la última muestra positiva. Nótese que los ejemplos i y vi corresponden a situaciones muy parecidas, pero en el muestreo del ejemplo vi aporta más información que el del ejemplo i.

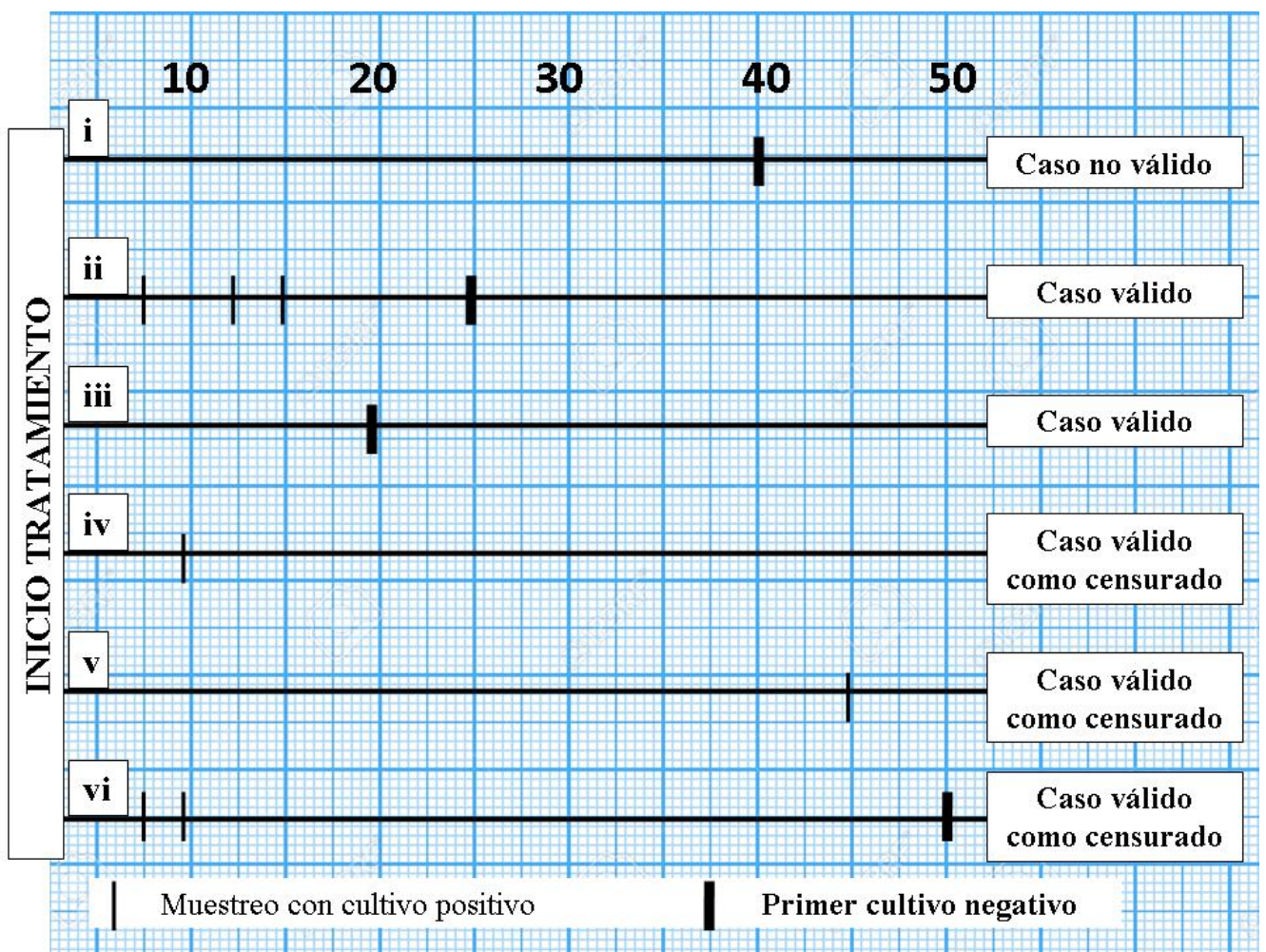


Figura 4. Validez de los casos para el análisis del TTN (análisis de supervivencia).



#### **4.2.2. Variables del estudio**

##### Variables resultado principal

*TTD (Tiempo hasta la detección).*

Se definió como el tiempo transcurrido entre la siembra de la muestra en medio de cultivo hasta la detección del crecimiento bacteriano en el cultivo.

*TTN (Tiempo hasta la "negativización").*

Se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta primer cultivo de control permanentemente negativo.

##### Variables explicativas

###### *Demográficas*

Edad, sexo, servicio de diagnóstico y seguimiento, país de procedencia, indigencia, antecedentes de ingreso en prisión, lugar de residencia e ingreso hospitalario.

###### *Antecedentes personales*

Tabaquismo, consumo de etanol, consumo de otras drogas, diabetes, patología pulmonar subyacente, infección por el VIH, infección por virus de la hepatitis C, índice de comorbilidad de Charlson (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) y tratamiento antibiótico previo.

###### *Características clínicas*

Duración de los síntomas, síntomas respiratorios (tos, expectoración, hemoptisis, disnea, dolor costal), síntomas sistémicos (fiebre, sudoración, astenia, anorexia, pérdida de peso), localización (pulmonar, pleural, genito-urinaria, sistema nervioso central, etc), antecedentes de tuberculosis previa e índice de masa corporal.

###### *Datos de laboratorio*

Hemoglobina, leucocitos y fórmula, plaquetas, proteína C reactiva, colesterol plasmático total, trigliceridemia, función renal (creatinina, filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD-4) y proteínas totales.

###### *Radiología<sup>7</sup>*

Presencia de cavitaciones, extensión radiológica y presencia de fibrosis y/o paquipleuritis.

---

<sup>7</sup> Radiografía simple de tórax y/o TAC de tórax.

### *Tratamiento antituberculoso*<sup>8</sup>

Pauta usada y cronología, motivo de finalización, toxicidad e interrupciones.

### *Características microbiológicas*

Tipo de muestras, baciloscopia, resistencias a antituberculosos de primera línea y tiempo hasta la detección<sup>9</sup>.

### *Mortalidad*<sup>10</sup>

Mortalidad en el año siguiente al diagnóstico, fecha y relación causal con la enfermedad.

## **4.2.3. Fuentes y registro de la información**

### Datos clínicos

Los datos referentes a los antecedentes personales, enfermedad actual, exploración física y tratamiento se tomaron de la revisión de la historia clínica de los pacientes (en papel y en formato electrónico). El tratamiento de los sujetos quedó a criterio del médico que atendía al paciente.

### Estudios microbiológicos

Los estudios se realizaron en el laboratorio de Micobacterias del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen Macarena. Las diferentes muestras clínicas (esputo, otras secreciones respiratorias obtenidas por técnicas broncoscópicas, líquido pleural, etc.) se procesaron de acuerdo con los métodos de referencia (ATS & CDC, 2000; Lewinsohn et al., 2017).

### *Baciloscopia*

Para la detección de BAAR se utilizaron dos técnicas de tinción. Para estudio de muestras pretratadas o estériles se empleó la tinción con fluorocromos de auramina-rodamina; la tinción de Ziehl-Neelsen se utilizó para los casos en los que la tinción con fluorocromos no era concluyente.

### *Cultivo*

Las muestras se cultivaron empleando, de modo simultáneo, dos medios de cultivo: El medio sólido Lowenstein-Jensen y el medio líquido Middlebrook 7H9 mediante el sistema automatizado para la detección de micobacterias BD BACTEC<sup>®</sup> MGIT<sup>®</sup> 960 (Becton Dickinson and Company, EE.UU.), conforme a las instrucciones del fabricante. Este equipo suministra resultados más rápidos que el

---

<sup>8</sup> Las características del tratamiento se usaron como fines descriptivos (objetivo i) y como variables independientes en el estudio de los factores asociados con el TTN, pero no en el estudio de los factores asociados con el TTD.

<sup>9</sup> Además de una de las variables resultado principal, era variable explicativa en el estudio de los factores asociados con el TTN.

<sup>10</sup> Los datos referidos a la mortalidad se usaron con fines descriptivos (objetivo i) pero no como variables independientes en el estudio de los factores asociados con el TTD y el TTN.

medio sólido. Los cultivos en medio sólido se examinaron con periodicidad semanal, con registro del tiempo transcurrido hasta la obtención de crecimiento. El equipo automático emitía resultados positivos y negativos de crecimiento de forma diaria. Los medios de cultivo tanto sólidos como líquidos se mantuvieron 6 semanas hasta descartarlos como definitivamente negativos.

### *Identificación*

Los aislados de *M.tuberculosis* complex se identificaron a partir de los medios de cultivo que mostraron crecimiento: inicialmente se realizaba una baciloscopia con Ziehl-Neelsen y en caso de observar presencia de BAAR, se analizaba la presencia de *M.tuberculosis* complex. Se utilizaron dos métodos que permitían realizar la identificación a partir tanto del medio sólido como del líquido: (i) un método inmunocromatográfico que detecta el antígeno MPT64 liberado al medio de cultivo por *M.tuberculosis* complex, basado una reacción de anticuerpos monoclonales contra dicho antígeno: SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid® (Standard Diagnostics, Republic Korea) y (ii) en los casos discrepantes, se utilizó un método de hibridación en fase sólida GenoType® Mycobacterium CM (Hain Lifescience, GmbH, Germany) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Este kit permitió confirmar la presencia de *M.tuberculosis* complex, así como descartar la presencia de micobacterias no tuberculosas en el cultivo.

### *Estudios de sensibilidad*

Los estudios de sensibilidad fenotípicos se realizaron a partir de cultivos en medio líquido o sólido, obtenidos de las muestras clínicas procesadas antes de instaurar tratamiento antituberculoso. Se estudiaron los antituberculosos de primera línea: isoniacida, estreptomina, etambutol, rifampicina y pirazinamida; las concentraciones utilizadas fueron 0.1 µg/ml; 1,0 µg/ml; 5,0 µg/ml; 1,0 µg/ml y 100 µg/ml, respectivamente. El equipo utilizado fue el mismo que para los cultivos en medio líquido. Los aislados con alguna resistencia se remitieron para su estudio y/o confirmación de la sensibilidad al centro de referencia andaluz de micobacterias (laboratorio de micobacterias del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).

### *Otros estudios microbiológicos*

Se registró también el resultado de la serología para el VIH, VHC y VHB en caso de realizarse de forma concomitante con el diagnóstico de tuberculosis o si estaba disponible con anterioridad.

### Estudios bioquímicos y hematológicos

La solicitud de análisis bioquímicos y hematológicos se realizó según el criterio de los médicos que atendían a los pacientes. No obstante, en la evaluación rutinaria de los pacientes con diagnóstico

confirmado de tuberculosis fue habitual la realización de una batería que incluía un hemograma con fórmula leucocitaria, bioquímica general con parámetros de función hepática y de inflamación como la PCR y la VSG. En muchos pacientes también estaban disponibles los valores de CPT y trigliceridemia que formaban parte del "perfil general". Todos los análisis fueron realizados por los laboratorio de bioquímica y hematología del Hospital Universitario Virgen Macarena siguiendo las técnicas habitualmente usadas en la práctica clínica.

#### Estudios radiográficos

Se revisaron los estudios radiológicos de tórax realizados a cada paciente centrándonos en los estudios de radiología convencional (proyección PA según técnica estándar de la OMS).y de la TAC de los que se extrajo la información de forma diferenciada. Se estableció como límite temporal un mes antes del diagnóstico o hasta dos semanas tras el mismo; en caso de existir más de un estudio en ese intervalo se tomó como referencia el más cercano a la fecha del diagnóstico (fecha en la que se extrajo la primera muestra que resultó positiva para *M.tuberculosis* complex). Se usó, cuando estuvo disponible, el informe del radiólogo como patrón de referencia. En caso de no estar disponibles las imágenes de dichos estudios para su inspección por parte del investigador ni sus respectivos informes radiológicos, se extrajo la información del informe médico si lo había. Para ciertas variables (p.ej. la presencia de cavernas) la información suministrada por la radiología convencional y la suministrada por la TAC se agrupó en una única variable, dando prioridad, en caso de discrepancias a la TAC por ser una prueba más sensible.

#### Registro de la información

La información de cada paciente se recogió en primer lugar en un cuaderno de recogida de datos en papel y posteriormente fue volcada a una base datos electrónica usando el programa SSPS v18 para su posterior análisis.

#### **4.2.4. Aspectos éticos**

##### Consentimiento informado y legislación vigente

El estudio fue puramente observacional, no se realizó intervención alguna. No se realizaron experimentos sobre muestras biológicas de los pacientes más que aquellos indicados por sus médicos responsables como parte del manejo clínico. Los datos fueron tomados de la historia clínica, y en ningún caso contenían datos de carácter personal. Se adoptó un procedimiento de disociación seguro entre los datos recogidos y cualquier dato que permitiera su asociación con la identidad del paciente. Por tanto, no se contempló la necesidad de obtener consentimiento informado por escrito de los pacientes en base a lo indicado en la normativa existente (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y 68

BOE 310 de 25 de diciembre de 2009). Se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. En todo momento se garantizó los derechos de los pacientes (declaración de Helsinki actualizada, 2008).

#### Comités éticos

El estudio obtuvo el visto bueno del comité de ética e investigación sanitaria del área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla ([ANEXO 2](#)) con fecha 25 de noviembre de 2010 y del comité ético de experimentación de la Universidad de Sevilla con fecha 27 de diciembre de 2010 ([ANEXO 3](#)).

### **4.2.5. Análisis estadístico para el estudio 1**

#### Generalidades

##### *Paquete estadístico informático*

Se usó el programa informático SSPS para la descripción y análisis.

##### *Aproximaciones*

Como norma general se realizó aproximación de porcentajes al número entero inmediatamente superior. Para valores absolutos, en la medida de lo posible también se realizaron aproximaciones hacia la cifra más alta para evitar cifras decimales o minimizar el número de ellos. Los valores de significación estadística o potencia (error  $\alpha$ ) se expresaron con dos cifras decimales. Los valores de  $p$  por debajo de 0,01 se escribieron con la expresión “<0,01”. El límite de la significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

#### Descripción de los datos

En primer lugar se realizó una descripción de los datos mediante medias/medianas y medidas de dispersión: desviación típica y rangos intercuartílicos (RIQ) en variables de tipo cuantitativo

Para variables de tipo cualitativo se usaron valores absolutos y proporciones. Se construyeron tablas y gráficos allí donde resultó conveniente.

Para la descripción de los datos se hizo distinción entre la cohorte global de pacientes adultos con tuberculosis (que se usó con fines descriptivos únicamente), la subcohorte de casos con tuberculosis pulmonar (que sirvió para analizar los factores asociados con el TTD) y la subcohorte de casos con tuberculosis pulmonar que cumplían criterios para ser incluidos en el estudio del TTN (ver apartado específico "[Metodología > Metodología del estudio 1 > Población de estudio > Selección de casos para el estudio de los factores asociados con el TTN](#)").

## Contraste de hipótesis

Las variables principales del estudio eran, por un lado, el tiempo hasta la detección (TTD) de *M.tuberculosis* complex en cultivo en medio líquido y por otro lado el tiempo hasta la "negativización" (TTN) del cultivo tras el inicio del tratamiento antituberculoso. Se analizó la relación de los factores asociados con estas variables con un abordaje univariante primero y un abordaje multivariante después.

### *Tiempo hasta la detección*

La variable TTD se trató como una variable cuantitativa y para su análisis bivariado se realizó el siguiente abordaje en función de la variable de agrupación: (i) cuando se estudió la relación con variables cualitativas dicotómicas se llevó a cabo una comparación de medias mediante la prueba U de Mann Whitney, (ii) para estudiar la relación con variables cualitativas con más de dos categorías se usó comparación de medianas mediante el test de Kruskal-Wallis y (iii) para estudiar la relación con variables cuantitativas se usó la prueba Rho de Spearman.

Para el análisis multivariante se usó regresión lineal múltiple. Se incluyeron como variables independientes todas aquellas variables que en los análisis univariantes se asociaron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) o de forma cercana a la significación ( $0,05 \leq p < 0,1$ ). Se construyó en primer lugar un modelo con todas las variables que cumplían el criterio anterior (modelo 1) y posteriormente un modelo simplificado a partir del anterior con selección de variables "hacia atrás" eliminando en cada paso la variable con peor valor de "p" hasta que sólo quedaron el modelo las variables con valor de "p"  $< 0,05$  (modelo 2). El modelo 1 también se realizó usando datos imputados (ver más abajo) para explorar la influencia del tamaño muestral y la pérdida de datos (modelo 1\_imp). Se exploró la posible presencia de interacciones y colinealidades.

### *Tiempo hasta la "negativización" del cultivo*

El estudio de los factores que influían en el TTN se llevó a cabo mediante análisis de supervivencia. Se procedió a realizar, en primer lugar, un abordaje bivariado mediante curvas de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test de Log rango. Los factores a estudio se trataron como variables de tipo cualitativo; para ello se transformó en categóricas las variables recogidas de forma continua usando criterios biológicos<sup>11</sup>.

Tras identificar en el análisis bivariado los factores asociados de forma estadísticamente significativa o

---

<sup>11</sup> Para estas variables cuantitativas transformadas en categóricas se exploraron los puntos de corte que ofrecieron mayores niveles de asociación en base a un menor error  $\alpha$ .

con asociación cercana a la significación ( $p < 0,1$ ) con el TTN, se procedió a realizar un estudio multivariante mediante regresión de Cox. Se construyó, en primer lugar, un modelo con todas las variables que cumplían el criterio anterior (modelo 1) y posteriormente un modelo simplificado a partir del anterior con selección parsimoniosa de variables "hacia atrás" eliminando en cada paso la variable con peor valor de "p" hasta que sólo quedaron el modelo las variables con valor de "p"  $< 0,05$  (modelo 2). El modelo 1 también se realizó usando datos imputados (ver más abajo) para explorar la influencia del tamaño muestral y la pérdida de datos (modelo 1\_imp). Se exploró la posible presencia de interacciones y colinealidades. Se proporcionaron los valores del cociente de riesgo o *Hazard Ratio*<sup>12</sup> (HR) teniendo en cuenta en la interpretación de los resultados que un resultado negativo implicaba una menor probabilidad del evento (la "negativización" en nuestro caso) y por tanto, un mayor TTN.

### Datos faltantes

#### *Generalidades*

Dada la naturaleza observacional y la ausencia de intervención sobre los sujetos de estudio era esperable la presencia de valores faltantes para ciertas variables. En este trabajo se informó al lector cuando el porcentaje de valores perdidos para una determinada variable superaba el 10% o bien cuando, a pesar de un porcentaje inferior, dicha información pudiera ser relevante. La ausencia de información al respecto debe interpretarse como ausencia de datos faltantes o bien como porcentaje mínimo de ellos ( $< 10\%$ ).

Para la exposición de resultados referida a la descripción de la cohorte se realizó un análisis con datos disponibles<sup>13</sup>.

Los análisis bivariantes y multivariantes (modelo 1 y 2) se realizaron usando también datos disponibles. Adicionalmente, los resultados de los estudios multivariantes (modelo 1) fueron comprobados usando un conjunto de datos de imputación a partir de los datos originales (ver el siguiente apartado).

#### *Imputación de datos faltantes*

Los datos faltantes afectan especialmente a la hora de realizar estudios multivariantes puesto que todos los casos con alguna observación faltante en alguna de las variables incluidas en el modelo multivariante quedan excluidos del análisis. En la tabla 4 se puede observar que en un hipotético modelo multivariante realizado a partir de un conjunto de datos de 10 variables y 10 casos, que incluya

---

<sup>12</sup> En adelante se usará este anglicismo y sus siglas por tratarse de un término ampliamente aceptado en la literatura.

<sup>13</sup> Eso implica, por ejemplo, que cuando se habla de frecuencias en la descripción de variables de tipo categórico se refiere a porcentajes sobre los datos disponibles y no sobre el total de casos de la cohorte.

las 10 variables, los casos 2, 5 y 6 quedarían excluidos del análisis.

		Variables									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Pacientes</b>	1										
	2	X				X					X
	3										
	4										
	5		X								
	6										
	7										
	8								X		
	9										
	10										

*Tabla 4. Datos faltantes y su implicaciones en el análisis multivariante.*

Por ello, para intentar paliar esta deficiencia y verificar los resultados obtenidos en el estudio multivariante usando datos originales, se llevó a cabo un proceso de imputación múltiple de datos faltantes en aquellas variables clave para el estudio multivariante. Las características del proceso de imputación realizado, que de forma resumida, fueron: (i) el proceso de imputación se restringió a la cohorte de pacientes con afectación pulmonar, (ii) se realizaron 20 imputaciones por cada caso original, (iii) sólo se incluyeron como variables predictoras aquellas con menos del 10% de datos faltantes y como variables dependientes (para su imputación) las que tenían menos del 20% de observaciones perdidas y (iv) se usó el programa SPSS v18. Para más detalle sobre el proceso de imputación múltiple véanse los [ANEXOS 4 y 5](#).



## **4.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 2**

### **4.3.1. Población del estudio**

#### Criterios de selección y periodo de estudio

Todos los pacientes de edad igual o superior a 14 años diagnosticados de forma consecutiva de tuberculosis activa mediante aislamiento de *M. tuberculosis* complex en cultivo y todos los diagnosticados de infección latente tuberculosa entre enero de 2011 y diciembre de 2013 fueron considerados como pacientes elegibles (incluyendo pacientes ingresados y pacientes manejados de forma ambulatoria). Solo los pacientes que disponían de una determinación basal (es decir, antes del inicio del tratamiento antituberculoso) de colesterol plasmático total fueron incluidos. Los pacientes fueron excluidos si estaban tomando algún fármaco hipolipemiente (como estatinas o fibratos) o si estaban infectados por el VIH.

#### Ámbito geográfico y fuente de los casos del estudio

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Es un centro público de tercer nivel que presta servicio a un Área Sanitaria que abarca una población de 481.296 habitantes, residentes en Sevilla capital y en zonas urbanas y rurales del norte de la provincia de Sevilla y algunas localidades de la provincia de Huelva (Servicio Andaluz de Salud, 2015).

El Laboratorio de Microbiología del Hospital, a través de su sección de micobacterias, centraliza todos los estudios microbiológicos del Área Sanitaria recibiendo muestras del propio hospital, de los Centros de Especialidades y de los Centros de Atención Primaria. Dicho laboratorio fue la fuente de información que permitió detectar los casos con infección activa. Los pacientes con ILT fueron detectados mediante el registro de prueba tuberculínica y QuantiFERON realizados y solicitados por parte de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital.

### **4.3.2. Variables del estudio**

#### Variables resultado

Las variables resultado principales del estudio fueron: (i) la concentración de colesterol plasmático total basal (es decir, antes del inicio del tratamiento con fármacos antituberculosos) y (ii) el tipo de infección, a saber, infección activa vs. infección latente.

#### Variables explicativas

Las variables explicativas recogidas antes del inicio del tratamiento antituberculoso fueron: edad, sexo, historia previa de diabetes, tabaquismo, abuso de alcohol, toma de fármacos hipolipemiantes, peso, talla, índice de masa corporal, recuento de leucocitos totales, recuento de plaquetas, proteínas

plasmáticas totales y proteína C reactiva.

### **4.3.3. Fuente y registro de la información**

#### Estudios microbiológicos

##### *Diagnóstico de la infección latente tuberculosa*

El test tuberculínico (Tuberculina PPD Evans 2 UT/0,1 ml; UCB Pharma. Madrid, Spain) y el IGRA (QuantiFERON-TB Gold in tube®; Celestis/Quiagen. Carnegie. Australia) fueron realizados según las recomendaciones aceptadas (ATS & CDC, 2000; Herrera, Yeh, Murphy, Parsonnet, & Banaei, 2010; Lewinsohn et al., 2017). Para realizar el test cutáneo con tuberculina se usó 0,1ml del derivado proteico purificado RT23 (2 unidades de tuberculina) administrada intradérmicamente en el antebrazo según la técnica de Mantoux. La reacción cutánea fue leída entre 48 y 72 horas después midiendo el área de induración. Un área  $\geq 5$ mm fue considerada como positiva en todos los pacientes. Los cultivos, los IGRA y las pruebas tuberculínicas fueron realizados como parte del manejo clínico rutinario de estos pacientes.

##### *Cultivo e identificación de M.tuberculosis complex*

Los cultivos de *M. tuberculosis* complex fueron realizados de forma simultánea en un medio líquido automático y en medio sólido. Para más detallada sobre la forma de realización del cultivo y la identificación de *M.tuberculosis* complex véase más arriba en el apartado de "[Metodología del estudio 1 > Fuente y registro de la información > Estudios microbiológicos](#)".

#### Datos clínicos y otros datos de las pruebas complementarias

La extracción de la información clínica y la referente a los otros estudios complementarios (datos hematológicos, bioquímicos y radiográficos) se llevó a cabo según las premisas expuestas más arriba para el estudio 1 ([Metodología del estudio 1 > Fuente y registro de la información](#)).

#### Registro de la información

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes. La información fue volcada a una base datos electrónica usando el programa SSPS v18 para su posterior análisis.

### **4.3.4. Aspectos éticos**

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité local de ética (Comité de Ética de la Investigación Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla) con fecha 28 de octubre de 2014. Debido a la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio no se requirió consentimiento informado.

### **4.3.5. Análisis estadístico**

#### Generalidades

##### *Paquete estadístico informático*

Todos los análisis se realizaron usando el paquete informático SPSS v.15.

##### *Aproximaciones*

Como norma general se realizó aproximación de porcentajes al número entero inmediatamente superior. Para valores absolutos, en la medida de lo posible también se realizaron aproximaciones hacia la cifra más alta para evitar cifras decimales o minimizar el número de ellos. Los valores de significación estadística o potencia (error  $\alpha$ ) se expresaron con dos cifras decimales. Los valores de  $p$  por debajo de 0,01 se escribieron con la expresión “<0,01”.

#### Contrastes de hipótesis

Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores asociados con el CPT así como las diferencias significativas entre los pacientes con TB y aquellos con ILT siguiendo las siguientes consideraciones: (i) la prueba  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher se usaron para comparar proporciones entre dos variables cualitativas, (ii) las pruebas T de Student o U de Mann-Whitney se usaron para comparar el CPT con variables cualitativas dicotómicas (según los criterios de normalidad y homocidad de las varianzas), (iii) el análisis de la varianza se usó para estudiar el CPT con variables cualitativas con más de dos categorías y (iv) las pruebas de correlación ( $r$  de Pearson o  $\rho$  de Spearman) se usaron para medir la relación entre el CPT y variables cuantitativas continuas.

Se realizó también un análisis estratificado de los niveles de CPT en pacientes con TB y con ILT en función del índice de masa corporal.

Finalmente, se construyó un modelo de regresión lineal con el objetivo de identificar los predictores del CPT. Se introdujeron en el modelo las variables asociadas con el CPT en las pruebas bivariadas ( $p < 0.05$ ) y los potenciales factores confusores e interacciones entre covariables.



## SECCIÓN 5. RESULTADOS

## **5.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1**

### **5.1.1. Características basales de la cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis pulmonar activa**

En esta subsección se describen las características de la cohorte del estudio 1, es decir, la cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis activa. Incluye a pacientes de edad igual o superior a 14 años con tuberculosis activa confirmada mediante aislamiento de *M. tuberculosis* complex en cultivo. Están incluidos aquí pacientes con y sin afectación pulmonar.

#### **Cohorte y subcohortes**

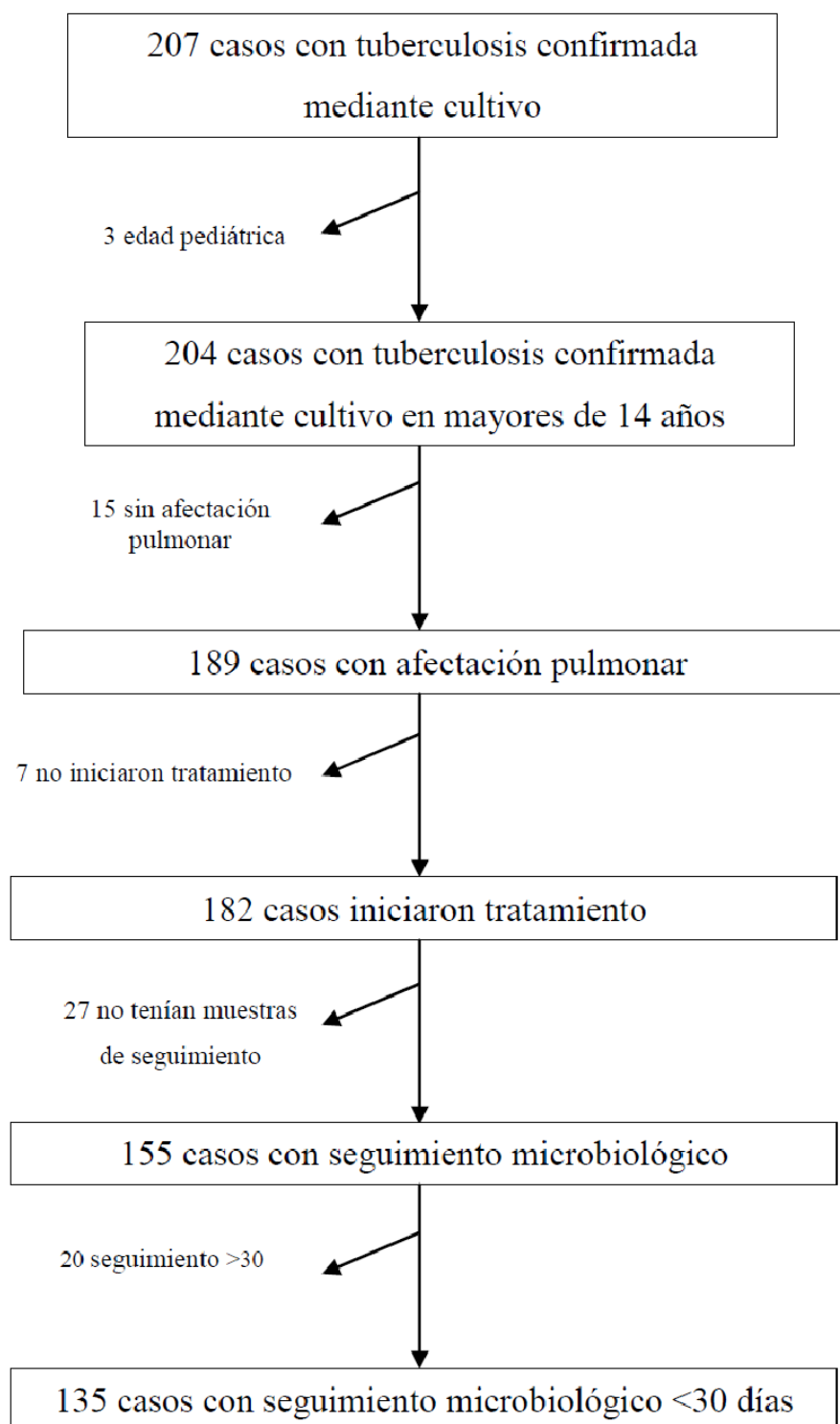
En el periodo de estudio se identificaron 207 casos de tuberculosis de cualquier localización confirmada mediante cultivo. Tres de ellos correspondieron a niños de edad inferior a 14 años y no fueron incluidos en este estudio. De los 204 casos de tuberculosis (pulmonar y/o cualquier otra localización) que afectaban a pacientes de edad igual o superior a 14 años, 15 (7%) no tenían afectación pulmonar por lo que no fueron tenidos en cuenta para el estudio de los objetivos principales (TTD, TTN). Los 189 casos restantes presentaban afectación pulmonar ( $\pm$  otras localizaciones) y constituyen la población de pacientes con tuberculosis pulmonar. Siete pacientes con tuberculosis pulmonar no iniciaron el tratamiento por lo que fueron excluidos del estudio de los factores que influyen en el TTN. También fueron excluidos 27 pacientes que no tenían muestras de seguimiento y otros 20 pacientes que, aun teniendo muestras de seguimiento, éstas fueron tomadas más de 30 días desde la última muestra positiva. Por tanto, quedaron para el análisis del TTN 135 casos. La tabla 5 y la figura 5 esquematizan el proceso de selección y el número de individuos en cada subgrupo de pacientes.

<b>Nombre de la cohorte</b>	<b>Número</b>	<b>Comentarios</b>
Tuberculosis adultos	204	Quince no tenían afectación pulmonar.
Tuberculosis pulmonar	189	Son los casos que se incluyeron en el estudio del TTD. Siete no iniciaron el tratamiento antituberculoso <sup>14</sup> . Cuarenta y siete (de los 182 pacientes que iniciaron el tratamiento) no tenían muestras de seguimiento antes de 30 días desde la última positiva.
Tuberculosis pulmonar para el TTN	135	Se refiere a los casos que iniciaron tratamiento y tienen alguna muestra

<sup>14</sup> Siete pacientes con tuberculosis pulmonar (3%) no iniciaron el tratamiento antituberculoso, ninguno era bacilífero.

Nombre de la cohorte	Número	Comentarios
		de seguimiento en los 30 días siguientes al inicio del tratamiento en caso de ser negativa.
Tuberculosis extrapulmonar	15	Se refiere a pacientes con afectación exclusivamente extrapulmonar.

*Tabla 5. Subpoblaciones de estudio*



*Figura 5. Algoritmo de selección de casos*

### Características demográficas

En este apartado se describen las características demográficas de los pacientes que componen la cohorte del estudio 1. El paradigma de paciente es un varón de mediana edad, español, residente en Sevilla capital que requiere ingreso y que es seguido por parte de la Unidad de Enfermedades



Infecciosas. Los detalles están recogidos en la tabla 6.

Variable	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>15</sup> (135)
<b>Edad; media (D.E.)</b>	46 (16)	45 (15)	45 (16)
<b>Sexo femenino; n (%)</b>	51 (25)	41 (22)	30 (22)
<b>Servicio diagnóstico; n (%)</b>			
<b>E. Infecciosas</b>	75 (36)	70 (37)	54 (40)
<b>Neumología</b>	47 (23)	45 (24)	28 (21)
<b>Otros</b>	82 (40)	74 (39)	53 (39)
<b>Servicio de seguimiento; n (%)</b>			
<b>E. Infecciosas</b>	141 (69)	130 (69)	103 (76)
<b>Neumología</b>	45 (22) <sup>16</sup>	43 (23)	27 (20)
<b>Otros</b>	18 (9)	16 (9)	5 (4)
<b>Procedencia; n (%)</b>			
<b>España</b>	154 (76)	141 (75)	97 (72)
<b>Rumanía</b>	15 (7)	15 (8)	13 (10)
<b>Sudamérica</b>	18 (9)	18 (10)	11 (8)
<b>África</b>	13 (6)	12 (6)	11 (8)
<b>Asia</b>	4 (2)	3 (2)	3 (2)
<b>Indigencia; n (%)</b>	39 (19)	48 (25)	21 (16)
<b>Prisión; n (%)</b>	28 (14)	28 (15)	17 (13)
<b>Lugar de residencia; n (%)</b>			
<b>Sevilla capital</b>	122 (60)	112 (59)	84 (62)
<b>Localidad grande<sup>17</sup></b>	46 (23)	27 (14)	20 (15)
<b>Localidad pequeña<sup>18</sup></b>	29 (14)	43 (23)	25 (19)
<b>Otra provincia</b>	7 (3)	7 (4)	6 (4)
<b>Ingresados</b>	143 (70)	131 (69)	94 (70)

Tabla 6. Características demográficas.

#### Antecedentes personales

	Cohorte (n)

<sup>15</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>16</sup> Nótese que dos pacientes cuyo servicio de diagnóstico fue neumología fueron posteriormente seguidos por Enfermedades Infecciosas.

<sup>17</sup> Más de 10.000 habitantes

<sup>18</sup> Menos de 10.000 habitantes

	<b>Tuberculosis adultos (204)</b>	<b>Tuberculosis pulmonar (189)</b>	<b>Tuberculosis pulmonar para el TTN<sup>19</sup> (135)</b>
<b>Tabaquismo; n (%)</b>			
<b>No</b>	61 (30)	51 (27)	34 (25)
<b>Ex</b>	26 (13)	26 (14)	20 (15)
<b>Activo</b>	114 (60)	110 (58)	81 (60)
<b>Desconocido</b>	3 (2)	2 (1)	0
<b>Etanol &gt; 40g/día; n (%)</b>	48 (24)	47 (25)	34 (25)
<b>Otras drogas; n (%)</b>	26 (13)	25 (13)	15 (11)
<b>Diabetes mellitus; n (%)</b>	16 (8)	16 (9)	12 (9)
<b>Patología pulmonar<sup>20</sup>; n (%)</b>	29 (14)	29 (15)	22 (16)
<b>Infección por VIH; n (%)</b>	30 (15)	29 <sup>21</sup> (15)	15 (11)
<b>CD4 (%); mediana (RIQ)</b>	10 (5-18)	10 (5-18)	10 (4-19)
<b>CD4 (cel./µl); mediana (RIQ)</b>	114 (54-176)	115 (63-180)	88 (54-193)
<b>Infección por VHC; n (%)</b>	31 (15)	30 (16)	14 (10)
<b>Índice de comorbilidad de Charlson<sup>22</sup>; n (%)</b>			
<b>Ausencia de comorbilidad (0-1)</b>	145 (71)	131 (69)	99 (73)
<b>Comorbilidad baja (2)</b>	10 (5)	10 (5)	8 (6)
<b>Alta comorbilidad ≥3</b>	49 (24)	48 (25)	28 (21)
<b>Tratamiento antibiótico previo<sup>23</sup>; n (%)</b>	100 (49)	91 (48)	65 (48)
<b>Quinolonas</b>	41 (20)	39 (21)	28 (21)

*Tabla 7. Antecedentes personales.*

Veintisiete pacientes presentaban infección por el VIH conocida en el momento del diagnóstico. De ellos, más de la mitad (n=15) no realizaban tratamiento antirretroviral. Adicionalmente en 3 pacientes se realizó el diagnóstico de infección por el VIH de forma concomitante al de tuberculosis.

Del total de pacientes con infección por el VIH (conocida previamente o de nuevo diagnóstico) el seguimiento de 23 (77%) fue realizado por parte de Enfermedades Infecciosas. De los 30 pacientes con infección por el VIH, sólo 15 cumplían los criterios para la inclusión en la cohorte para estudio de los factores asociados al TTD, es decir, fueron excluidos la mitad por los siguientes motivos:

- i. Afectación exclusivamente extrapulmonar (n=1).

<sup>19</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>20</sup> Incluye EPOC y asma fundamentalmente, pero también otras como bronquiectasias, fibrosis y neumoconiosis.

<sup>21</sup> Tres pacientes fueron diagnosticados de forma simultánea de tuberculosis activa e infección por el VIH.

<sup>22</sup> Clasificación de la comorbilidad según el índice de Charlson. Ausencia comorbilidad: 0-1; comorbilidad baja 2; comorbilidad alta ≥3 (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987)

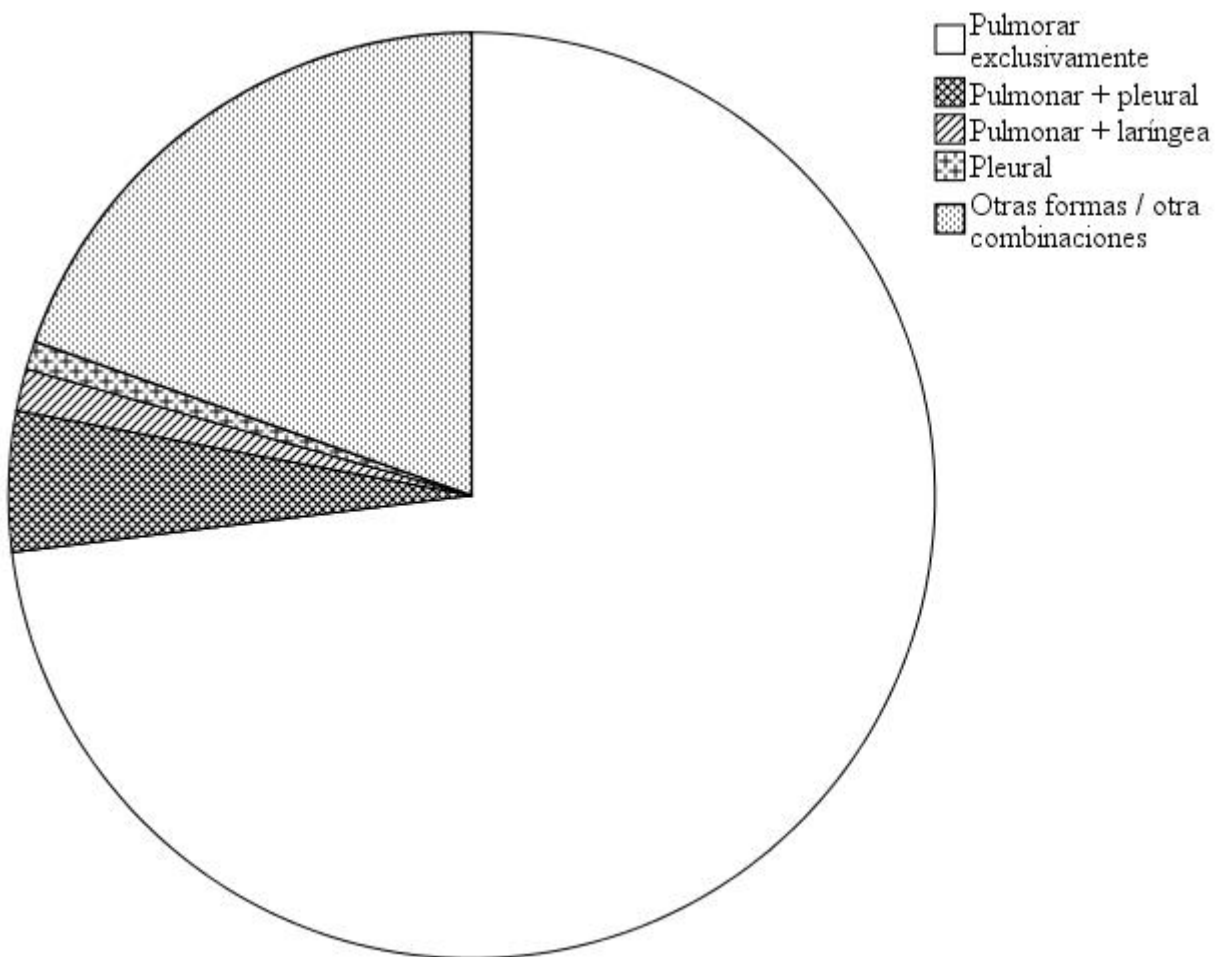
<sup>23</sup> En los 30 días previos a la toma de la muestra que permite identificar el caso.

- ii. No iniciaron el tratamiento (n=5).
- iii. No tenían muestras de control tras el inicio del tratamiento (n=6).
- iv. Las muestras de seguimiento no se tomaron en tiempo establecido (n=3).

El 13% de los casos referían haber consumido drogas ilegales en los tres meses previos al diagnóstico. Además 21 tomaban metadona en el momento del diagnóstico<sup>24</sup>.

### Características clínicas

De los 204 casos de tuberculosis confirmada mediante cultivo en adultos, 189 tenían afectación pulmonar. De ellos 149 (79%) tenían afectación exclusivamente pulmonar y en los 40 casos restantes (21%) ésta se acompañaba de afectación en algún otro órgano (figura 6). Hubo 3 casos de infección del sistema nervioso central y 2 casos de tuberculosis genitourinaria.



*Figura 6. Formas clínicas de tuberculosis.*

<sup>24</sup> Este hecho tiene relevancia pues existe una importante interacción entre metadona y rifampicina.

Variable	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>25</sup> (135)
<b>Duración de los síntomas; mediana (RIQ)</b>	60 (21-90)	60 (21-90)	60 (22-90)
<b>Síntomas respiratorios; n (%)</b>			
<b>Tos</b>	153 (75)	150 (79)	114 (84)
<b>Expectoración</b>	109 (53)	108 (57)	89 (66)
<b>Hemoptisis</b>	45 (22)	45 (24)	35 (26)
<b>Disnea</b>	53 (26)	53 (28)	37 (27)
<b>Dolor costal</b>	51 (25)	49 (26)	36 (27)
<b>Ausencia de síntomas respiratoria; n (%)</b>	34 (17)	22 (12)	13 (10)
<b>Síntomas sistémicos; n (%)</b>			
<b>Fiebre</b>	109 (53)	104 (55)	75 (56)
<b>Sudoración<sup>26</sup></b>	45 (22)	41 (22)	29 (22)
<b>Astenia</b>	124 (61)	115 (61)	83 (62)
<b>Anorexia<sup>27</sup></b>	104 (51)	98 (52)	75 (56)
<b>Pérdida de peso</b>	126 (62)	118 (62)	88 (65)
<b>Antecedentes de tuberculosis activa; n (%)</b>	31 (15)	30 (16)	22 (16)
<b>IMC<sup>28</sup>; n (%)</b>			
<b>Infrapeso</b>	55 (27)	54 (30)	39 (29)
<b>Normopeso</b>	97 (48)	92 (51)	71 (53)
<b>Sobrepeso</b>	37 (18)	30 (17)	19 (14)
<b>Obesidad</b>	8 (4)	6 (3)	3 (2)

Tabla 8. Características clínicas.

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; RIQ, rango intercuartílico.

Entre los 30 pacientes con infección por el VIH, la mayoría de ellos presentaban afectación pulmonar (n=29, 97%) siendo la afectación exclusivamente pulmonar fue la forma clínica más frecuente (n=18), 3 pacientes presentaron diseminación miliar, 8 pacientes presentaron afectación pulmonar junto con otras manifestaciones y una paciente presentó meningitis sin afectación pulmonar.

#### *Tuberculosis extrapulmonar*

Quince de los 204 casos tenían afectación exclusivamente extrapulmonar. Las formas y combinaciones fueron las siguientes:

<sup>25</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>26</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es muy elevado: 41% (n=78) en el grupo de tuberculosis pulmonar.

<sup>27</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es muy elevado: 34 (18%) en el grupo de tuberculosis pulmonar.

<sup>28</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30.

- i. Ganglionar (n=4).
- ii. Meningitis (n=3).
- iii. Pleural (n=2).
- iv. Genitourinaria (n=2).
- v. Otras formas/combinaciones (n=4).

#### Datos de laboratorio

En la tabla 9 se exponen de forma esquemática los datos de laboratorio más relevantes antes del inicio del tratamiento antirretroviral.

Variable; mediana (RIQ)	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>29</sup> (135)
<b>Hemoglobina (mg/dl)</b>			
<b>Hombres</b>	13,2 (11,4-14,4)	13,2 (11,4-14,4)	13,2 (11,4-14,2)
<b>Mujeres</b>	11,6 (10,4-12,7)	11,7 (10,3-12,8)	11,8 (10,3-12,9)
<b>Leucocitos (x10<sup>3</sup> cel./l)</b>	8,6 (6,8-11,2)	8,8 (6,9-11,4)	9,2 (7,4-11,7)
<b>Neutrófilos</b>	6,1 (4,3-7,9)	6,3 (4,7-8,1)	6,7 (5,1-8,7)
<b>Linfocitos</b>	1,4 (1,0-1,9)	1,4 (1,0-1,9)	1,3 (1,0-1,8)
<b>Monocitos</b>	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,8)
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/l)</b>	361 (252-467)	361 (255-468)	367 (270-468)
<b>PCR<sup>30</sup> (mg/l)</b>	51 (23-95)	52 (23-95)	57 (26-95)
<b>Colesterol total<sup>31</sup> (mg/dl)</b>	145 (121-173)	143 (119-170)	138 (119-163)
<b>Triglicéridos<sup>32</sup> (mg/dl)</b>	99 (75-138)	98 (74-135)	96 (75-136)
<b>Función renal</b>			
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,7-1,0)
<b>MDRD-4<sup>33</sup> (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	99 (82-117)	101 (84-118)	98 (86-122)
<b>Proteínas (mg/dl)</b>	7,3 (6,6-7,8)	7,3 (6,7-7,8)	7,3 (6,6-7,8)

Tabla 9. Datos de laboratorio.

#### Radiología

La descripción en este apartado se refiere a casos con afectación pulmonar y al subconjunto de casos que cumplían criterios de inclusión en el estudio del TTN. En la tabla 10 se exponen de forma

<sup>29</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>30</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable era del 19% (n=36) en el grupo de tuberculosis pulmonar.

<sup>31</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable era del 13% (n=24) en el grupo de tuberculosis pulmonar.

<sup>32</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable era del 13% (n=25) en el grupo de tuberculosis pulmonar.

<sup>33</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

esquemática las características radiológicas más importantes.

Más de la mitad de los pacientes con afectación pulmonar tenían cavitaciones confirmadas radiológicamente (n=105; 55%). En 13 de ellos la TAC puso de manifiesto cavitaciones que no habían sido detectadas mediante radiografía simple. La frecuencia de cavitaciones fue mucho más frecuente entre los pacientes con formas bacilíferas (78% versus 55%).

Variable; n (%)	Cohorte (n)	
	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>34</sup> (135)
<b>Cavitaciones<sup>35</sup></b>	105 (56)	88 (65)
<b>Extensión radiológica</b>		
<b>Sin lesiones</b>	8 (4)	2 (2)
<b>Unilateral</b>	62 (33)	45 (33)
<b>Bilateral</b>	118 (63)	88 (65)
<b>Paquipleuritis<sup>36</sup></b>	91 (48)	68 (50)
<b>Tractos fibrosos</b>	97 (51)	77 (57)

Tabla 10. Características radiológicas en el subgrupo de pacientes con afectación pulmonar

#### Tratamiento antituberculoso

Siete pacientes (3%) no iniciaron el tratamiento antituberculoso. Todos ellos tenían afectación pulmonar, pero ninguno era bacilífero. Tres de los pacientes fallecieron antes de iniciar el tratamiento, dos fueron seguidos en otros centros, un paciente se fugó del hospital y se perdió el seguimiento y otro paciente fue sometido a una neumectomía e inició el tratamiento casi un años más tarde. La pauta usada con más frecuencia fue RHZE (rifampicina-isoniacida-piracinamida-etambutol) seguida de la pauta con tres fármacos RHZ (rifampicina-isoniacida-piracinamida). El porcentaje de tratamiento satisfactorio (curación y tratameitn completo) fue de 84 en la cohorte global (tabla 11).

Variable; n (%)	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>37</sup> (135)
<b>Pauta</b>			
<b>RHZE</b>	149 (76)	136 (75)	99 (73)
<b>RHZ</b>	16 (8)	16 (9)	9 (7)
<b>Otras</b>	31 (16)	30 (17)	27 (20)
<b>Motivo finalización</b>			
<b>Curación</b>	138 (70)	134 (74)	113 (84)
<b>Tratamiento</b>	27 (14)	18 (10)	5 (4)

<sup>34</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>35</sup> Se refiere a la presencia de cavitaciones en la radiografía simple y/o en la TAC de tórax (cuando ésta se realizó).

<sup>36</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es del 5% (n=11)

<sup>37</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tienen alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, en caso de ser negativa, fue tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

Variable; n (%)	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>37</sup> (135)
<b>completo</b>			
<b>Fallecimiento</b>	16 (8)	15 (8)	8 (6)
<b>Abandono</b>	4 (2)	4 (2)	3 (2)
<b>Otros</b>	11(6)	11 (6)	6 (5)
<b>Toxicidad</b>	45 (23)	41 (25)	33 (24)
<b>Interrupciones</b>	28 (14)	27 (15)	21 (16)

Tabla 11. Características del tratamiento antituberculoso en aquellos pacientes que lo iniciaron

#### Toxicidad

De los 197 pacientes de la cohorte global que iniciaron el TAT, 45 (23%) presentaron algún tipo de toxicidad. Dicha toxicidad fue hepática en 12 (27% de los que presentaron toxicidad). La toxicidad estuvo asociada a cambios y/o interrupciones en el tratamiento en 18 casos (40%).

#### Características microbiológicas

El esputo fue la muestra que con más frecuencia permitió identificar, en primer término, a los pacientes con tuberculosis: el 73% en la población global. Le sigue en frecuencia las muestras respiratorias tomadas mediante fibrobroncoscopia: 15-18% de los casos en función de la subcohortes tenidas en cuenta (tabla 12). La fibrobroncoscopia se realizó en algún momento del proceso diagnóstico en 59 (31%) pacientes dentro de la subcohortes de tuberculosis con afectación pulmonar.

De esos 59, en 36 (61%) el aspirado bronco-alveolar (ABA) / lavado bronco-alveolar (LBA) tomado fue la primera muestra positiva para micobacterias, pero en 21 (36%) la primera muestra positiva fue el esputo.

Variable	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>38</sup> (135)
<b>Muestra inicial</b>			
<b>Esputo</b>	149 (73)	148 (78)	113 (84)
<b>ABA/LBA</b>	36 (18)	36 (19)	19 (14)
<b>Líquido pleural</b>	3 (2)	1 (1)	0
<b>Biopsia pulmonar</b>	1 (1)	1 (1)	1 (1)
<b>Biopsia pleural</b>	1 (1)	1 (1)	0
<b>Orina</b>	4 (2)	1 (1) <sup>39</sup>	1 (1)
<b>LCR</b>	3 (2)	0	0
<b>Ganglio linfático</b>	4 (2)	0	0

<sup>38</sup> Se refiere a casos con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, que tenían alguna muestra de seguimiento y que esa muestra, si era negativa, había sido tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento.

<sup>39</sup> Corresponde con una caso de tuberculosis diseminada tras instilación de BCG como inmunoterapia del cáncer vesical

Variable	Cohorte (n)		
	Tuberculosis adultos (204)	Tuberculosis pulmonar (189)	Tuberculosis pulmonar para el TTN <sup>38</sup> (135)
Hueso	2 (1)	0	0
Otras	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Fibrobroncoscopia	62 (30)	59 (31)	40 (30)
Baciloscopia positiva; n (%)	119 (58)	118 (62)	99 (73)
Desde el principio	104 (51)	103 (54)	84 (62)
Durante el seguimiento	15 (7)	15 (8)	15 (11)
Resistencia presente <sup>40</sup>	23 (11)	22 (12)	15 (11)
TTD; mediana (RIC)			
Medio líquido	8 (5-13)	8 (5-13)	7 (5-10)
Medio sólido	19 (7-21) <sup>41</sup>	19 (17-21) <sup>42</sup>	19 (17-21)

Tabla 12. Características generales de las muestras en las que se aisló inicialmente *M.tuberculosis*.

El porcentaje de resistencias a algún fármaco de primera línea fue del 11% (n=23) en la cohorte completa. No se pudo realizar antibiograma en 5 casos (2,5%). Las resistencias detectadas en los antibiogramas realizados fueron las siguientes: 3 cepas fueron consideradas como MDR (resistencia a rifampicina e isoniacida), 5 cepas presentaban resistencia a más de un fármaco de primera línea (rifampicina, pirazinamida, isoniacida, etambutol o estreptomicina) pero no cumplían el criterio de multiresistencia, 15 cepas presentaban monoresistencia a algún fármaco de primera línea (7 a estreptomicina, 4 a isoniacida, 3 a pirazinamida y 1 a rifampicina).

No hubo diferencias significativas en la tasa de tratamiento satisfactorio (curación o tratamiento completo) en pacientes con resistencia a alguno de los fármacos de primera línea (81% en el grupo de pacientes con tuberculosis sensible vs. 78% entre los pacientes con tuberculosis resistente; p=0,25).

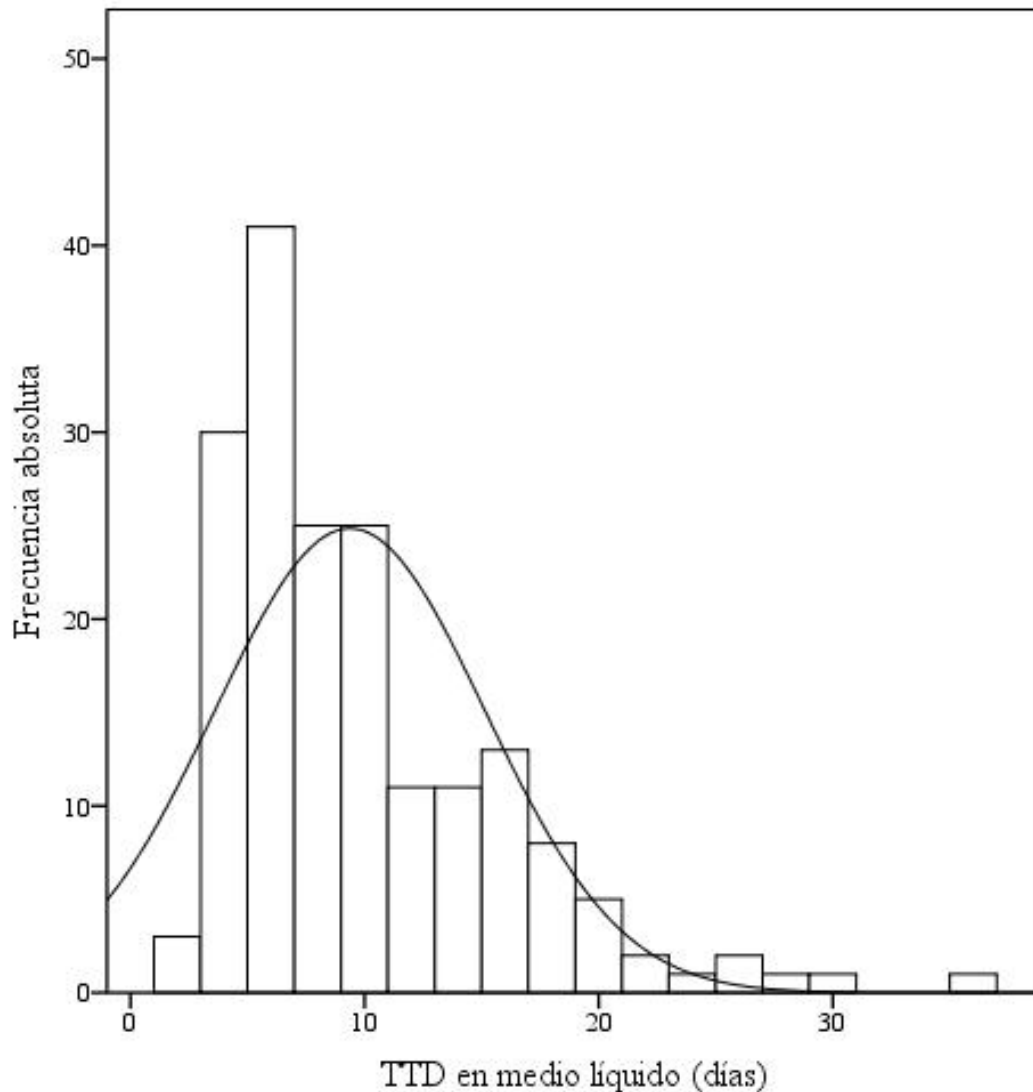
La mediana del TTD en medio líquido era de 8 días y en medio sólido de 19 días en la subcohorte de pacientes con afectación pulmonar. En la figura 7 se representa de forma gráfica mediante un histograma la distribución del TTD de *M.tuberculosis* en cultivo en medio líquido. Las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov fueron significativas por lo que no seguía la distribución normal.

<sup>40</sup> Se refiere a resistencia a algún fármaco de primera línea (rifampicina, isoniacida, pirazinamida, etambutol y/o estreptomicina).

<sup>41</sup> El porcentaje de datos faltantes es 21% (n=45).

<sup>42</sup> El porcentaje de datos faltantes es 19% (n=36).





*Figura 7. Histograma de distribución del TTD en medio líquido de la subcohorte de pacientes con afectación pulmonar.*

### Mortalidad

De los 204 casos que componían la corte del estudio 1, fallecieron en el año siguiente al diagnóstico 27 (13%); la mayoría con afectación pulmonar, aunque dos de los fallecidos sólo tenían afectación extrapulmonar. En el 37% de los casos (n=10) la muerte estaba directamente relacionada con la enfermedad, en el 44% (n=12) la muerte estuvo sólo indirectamente relacionada. En el resto de los casos la muerte no tenían relación con la tuberculosis o bien se desconocía la relación.

## **5.1.2. Factores asociados con el TTD**

### Análisis bivariado

El estudio bivariado se realizó tomando como referencia la cohorte de pacientes con afectación pulmonar (n=189)<sup>43</sup>. En los siguientes apartados se detalla la relación que existe entre en TTD (variable resultado) y diferentes variables explicativas agrupadas en:

- i. Características demográficas.
- ii. Antecedentes personales.
- iii. Características clínicas.
- iv. Datos de laboratorio.
- v. Características radiológicas.
- vi. Características microbiológicas.

Para facilitar la lectura esta clasificación de las variables predictoras es la misma que la usada en el apartado de "[Características basales de la cohorte de estudio](#)".

### *Características demográficas*

En la tabla 13 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes variables demográficas de naturaleza categórica (o expresadas de esta forma) y el TTD.

Ninguna de las variables demográficas analizadas se asoció de forma estadísticamente significativa con el TTD.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>44</sup></b>
<b>Edad (años)</b>			
≤30	9	8-11	0,86
31-60	9	8-10	
≥61	11	7-15	
<b>Sexo</b>			
Hombre	9	8-10	0,36
Mujer	10	8-12	
<b>Servicio seguimiento</b>			
E. Infecciosas	9	8-11	0,55
Neumología	9	8-11	
Otros	10	7-12	
<b>Inmigrante</b>			
No	10	9-11	0,50
Sí	9	7-10	

<sup>43</sup> Hay que tener presente que este grupo existían 9 observaciones perdidas: el TTD faltaba en 3 mujeres (7%) y en 6 hombres (4%). Además, aunque existía afectación pulmonar, la muestra que permitió realizar el diagnóstico fue distinta de esputo/ABA/LBA en 5 casos, lo que supone el 2,7% de los casos completos quedando 180.

<sup>44</sup> Se usaron test no paramétricos porque no se cumplía el criterio de normalidad en los distintos estratos: U-Mann Whiney para variables con dos categorías o bien Kruskal-Wallis para variables con tres o más categorías.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>44</sup></b>
<b>Indigencia</b>			
<b>No</b>	10	9-10	0,84
<b>Sí</b>	9	7-11	
<b>Prisión</b>			
<b>No</b>	9	9-10	0,73
<b>Sí</b>	9	7-11	
<b>Lugar de residencia</b>			
<b>Sevilla capital</b>	10	9-11	0,73
<b>Localidad grande</b>	9	7-11	
<b>Localidad pequeña</b>	9	7-11	
<b>Otra provincia</b>	7	5-9	
<b>Ingresados</b>			
<b>No</b>	9	8-10	0,95
<b>Sí</b>	10	9-11	

*Tabla 13. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables demográficas de naturaleza categórica (o codificadas de forma categórica)*

#### *Antecedentes personales*

Ninguna de las variables personales analizadas se asoció de forma estadísticamente significativa con el TTD en medio líquido (tabla 14). No obstante el antecedente de diabetes, la infección por el VIH y la toma previa de quinolonas estuvieron próximas a la significación estadística ( $p < 0,10$ ). En el caso particular de los pacientes que habían tomado quinolonas en los 30 días previos al muestreo se observó una tendencia a tener un TTD mayor que lo que no las habían tomado (11 vs. 9) con diferencias próximas a la significación en el test U de Mann Whitney.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>45</sup></b>
<b>Tabaquismo</b>			
<b>No</b>	10	8-12	0,49
<b>Exfumador</b>	11	8-13	
<b>Activo</b>	9	8-10	
<b>Etanol &gt; 40g/día</b>			
<b>No</b>	10	9-11	0,14
<b>Sí</b>	8	7-9	
<b>Otras drogas</b>			
<b>No</b>	9	8-10	0,91
<b>Sí</b>	9	7-12	
<b>Diabetes</b>			
<b>No</b>	10	9-11	0,07
<b>Sí</b>	7	5-9	
<b>Patología pulmonar<sup>46</sup></b>			
<b>No</b>	9	8-10	0,91
<b>Sí</b>	10	7-13	

<sup>45</sup> Se usaron test no paramétricos porque no se cumplía el criterio de normalidad de la variable resultado en los distintos estratos: U-Mann Whiney para variables con dos categorías o bien Kruskal-Wallis para variables con tres o más categorías.

<sup>46</sup> Incluye EPOC y asma fundamentalmente, pero también otras como bronquiectasias, fibrosis y neumoconiosis.

	TTD (días); media	IC 95%	p <sup>45</sup>
<b>Infección por VIH</b>			
No	9	8-10	0,09
Sí	11	9-13	
<b>Infección por VHC</b>			
No	9	8-10	0,29
Sí	10	8-12	
<b>Índice de comorbilidad de Charlson<sup>47</sup></b>			
Ausencia de comorbilidad (0-1)	9	8-10	0,10
Comorbilidad baja (2)	12	8-15	
Alta comorbilidad $\geq 3$	10	8-11	
<b>Tratamiento antibiótico previo</b>			
No	9	8-11	0,44
Sí	10	8-11	
<b>Tratamiento quinolonas 30 días previos</b>			
No	9	8-10	0,07
Sí	11	9-14	

Tabla 14. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables personales de naturaleza categórica (o codificadas de forma categórica)

#### Características clínicas

En la tabla 15 se muestra de forma esquemática los valores del TTD en función de diferentes características clínicas de los pacientes. Las variables que aparecen en la tabla son de naturaleza cualitativa (dicotómicas o con más de dos categorías) o bien han sido codificadas de forma cualitativa. La presencia de expectoración y de fiebre se asoció de forma estadísticamente significativa con el TTD en medio líquido.

	TTD (días); media	IC 95%	p <sup>48</sup>
<b>Duración de los síntomas</b>			
$\leq 30$	10	9-12	0,13
31-60	8	7-10	
$\geq 61$	9	7-10	
<b>Tos</b>			
No	10	8-12	0,28

<sup>47</sup> Clasificación de la comorbilidad según el índice de Charlson. Ausencia comorbilidad: 0-1; comorbilidad baja 2; comorbilidad alta  $\geq 3$

<sup>48</sup> Se usaron test no paramétricos porque no se cumplía el criterio de normalidad en los distintos estratos: U-Mann Whiney para variables con dos categorías o bien Kruskal-Wallis para variables con tres o más categorías.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>48</sup></b>
<b>Sí</b>	9	8-10	
<b>Expectoración</b>			
<b>No</b>	11	9-12	<0,01
<b>Sí</b>	8	7-9	
<b>Hemoptisis</b>			
<b>No</b>	10	9-11	0,40
<b>Sí</b>	9	7-10	
<b>Síntomas respiratorios</b>			
<b>No</b>	11	8-14	0,10
<b>Sí</b>	9	8-10	
<b>Fiebre</b>			
<b>No</b>	10	9-12	0,02
<b>Sí</b>	9	8-10	
<b>Pérdida de peso</b>			
<b>No</b>	10	9-11	0,09
<b>Sí</b>	9	8-10	
<b>Antecedentes de tuberculosis activa</b>			
<b>No</b>	10	9-10	0,93
<b>Sí</b>	9	7-11	
<b>IMC<sup>49</sup>; n (%)</b>			
<b>Infrapeso</b>	8	7-10	0,21 <sup>50</sup>
<b>Normopeso</b>	9	8-11	
<b>Sobrepeso</b> /			
<b>Obesidad</b>	11	9-13	

Tabla 15. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables clínicas expresadas de forma categórica.

#### Datos de laboratorio

En la tabla 16 se muestran de forma esquemática la relación del TTD en medio líquido con diferentes variables analíticas expresadas de forma cuantitativa. Se expone el índice de correlación calculado mediante una prueba no paramétrica (Rho de Spearman), su signo o sentido y el valor de significación estadística para esa asociación. Mostraron una asociación estadística significativa con el TTD en medio líquido las siguientes variables: el recuento de leucocitos totales (y en particular el de neutrófilos y monocitos) y de plaquetas, la PCR y el filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4. En todos los casos la relación fue inversa y de bajo grado ( $\leq 0,3$ ).

	<b>r<sup>51</sup></b>	<b>Signo<sup>52</sup></b>	<b>p<sup>53</sup></b>
--	-----------------------	---------------------------	-----------------------

<sup>49</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad:  $\geq 30$ . En esta tabla se han agrupado las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

<sup>50</sup> Cuando la variable IMC es analizada como variable continua mediante regresión bivariada (rho de Spearman) se comprueba una correlación positiva y estadísticamente significativa con el TTD ( $r=0,16$ )

<sup>51</sup> Coeficiente de correlación (Rho de Spearman).

<sup>52</sup> Hace referencia al sentido de la correlación.

	<b>r<sup>51</sup></b>	<b>Signo<sup>52</sup></b>	<b>p<sup>53</sup></b>
<b>Hemoglobina</b>	0,1	(+)	0,10
<b>Leucocitos totales</b>	0,2	(-)	<0,01
<b>Neutrófilos</b>	0,3	(-)	<0,01
<b>Linfocitos</b>	0,8	(+)	0,30
<b>Monocitos</b>	0,3	(-)	<0,01
<b>Plaquetas</b>	0,3	(-)	<0,01
<b>PCR<sup>54</sup></b>	0,3	(-)	<0,01
<b>Colesterol total<sup>55</sup></b>	0,1	(+)	0,18
<b>Triglicéridos<sup>56</sup></b>	0,0	(-)	0,67
<b>Función renal</b>			
<b>Creatinina</b>	0,1	(+)	0,13
<b>MDRD-4<sup>57</sup></b>	0,2	(-)	0,04
<b>Proteínas totales</b>	0,1	(+)	0,10

Tabla 16. Análisis bivariado (correlación) del TTD con diferentes variables analíticas de naturaleza continua.

#### Características radiológicas

En la tabla 17 se expresa la relación que existe entre el TTD y diversas características radiológicas en la subcohorte de pacientes con afectación pulmonar. La presencia de cavitaciones, tractos fibrosos / paquipleuritis y la mayor extensión<sup>58</sup> se asociaron con menores tiempos de detección de forma estadísticamente significativa.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>59</sup></b>
<b>Cavitaciones</b>			
<b>No</b>	12	11-13	<0,01
<b>Sí</b>	7	6-8	
<b>Extensión</b>			
<b>Sin lesiones</b>	13	8-18	0,03
<b>Unilateral</b>	10	8-12	
<b>Bilateral</b>	9	8-10	
<b>Tractos fibrosos y/o paquipleuritis</b>			
<b>No</b>	12	10-13	<0,01

<sup>53</sup> Se usó un test no paramétrico (Rho de Spearman) porque no se cumplía el criterio de normalidad de la variable TTD en medio líquido.

<sup>54</sup> El porcentaje de datos perdidos para la variable PCR 19% (n=36) en el grupo de tuberculosis pulmonar. A este número de observaciones perdidas hay que sumarle las observaciones perdidas del TTD, lo que finalmente deja casos analizados.

<sup>55</sup> El porcentaje de valores perdidos para la variable "colesterol total 13% (n=24) en el grupo de tuberculosis pulmonar. A este número de observaciones perdidas hay que sumarle las observaciones perdidas del TTD, lo que finalmente deja 157 casos analizados.

<sup>56</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable 13% (n=25) en el grupo de tuberculosis pulmonar. A este número de observaciones perdidas hay que sumarle las observaciones perdidas del TTD, lo que finalmente deja 156 casos analizados.

<sup>57</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

<sup>58</sup> La extensión se clasificó aquí como variable con tres categorías: sin lesiones, afectación unilateral y afectación bilateral. Un resultado similar se obtiene al clasificar la extensión como variable ordinal en función de los cuadrantes afectados en la proyección AP de la radiología simple.

<sup>59</sup> Se usaron test no paramétricos porque no se cumplía el criterio de normalidad en los distintos estratos: U-Mann Whitney para variables con dos categorías o bien Kruskal-Wallis para variables con tres o más categorías.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>59</sup></b>
<b>Sí</b>	8	7-10	

Tabla 17. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables radiológicas de naturaleza categórica.

#### Características microbiológicas

En la tabla 18 se detallan los valores del TTD en función de la muestra estudiada, del resultado de la baciloscopia y de la presencia de resistencias. Se encontró que los tiempos de crecimiento eran menores cuando la muestra inicial era esputo y cuando baciloscopia era positiva. Quince pacientes (8%) en la cohorte con afectación pulmonar presentaron una primera muestra con baciloscopia negativa, siendo posteriormente (tras el inicio del tratamiento) positiva. En este subgrupo de pacientes el TTD se comportó como en el grupo de los que tenían baciloscopia positiva desde el inicio, hecho que se confirmó al realizar un subanálisis del TTD excluyendo a los pacientes con baciloscopia negativa al inicio y durante el seguimiento.

	<b>TTD (días); media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>60</sup></b>
<b>Muestra inicial</b>			
<b>Esputo</b>	9	8-10	0,04
<b>Otras<sup>61</sup></b>	11	9-13	
<b>Baciloscopia</b>			
<b>Negativa</b>	14	12-15	<0,01
<b>Positiva desde el inicio</b>	7	6-8	
<b>Positiva durante el seguimiento</b>	6	5-8	
<b>Resistencias</b>			
<b>No</b>	9	8-10	0,31
<b>Sí</b>	12	8-15	

Tabla 18. Análisis bivariado del TTD en función de diferentes variables microbiológicas de naturaleza categórica.

#### Resumen del análisis bivariado

En resumen, las variables que se asociaron de forma significativa con el TTD mediante análisis bivariado (correlación Rho de Spearman para variables cuantitativas y test de U-Man Whitney y Kruskal-Wallis para variables categóricas) fueron:

- i. Presencia de fiebre.
- ii. Presencia de expectoración.
- iii. Recuento de leucocitos totales.

<sup>60</sup> Se usaron test no paramétricos porque no se cumplía el criterio de normalidad en los distintos estratos: U-Mann Whitney para variables con dos categorías o bien Kruskal-Wallis para variables con tres o más categorías.

<sup>61</sup> La mayor parte de estas muestras son ABA/LBA, pero incluye 5 casos que no corresponde a exudado respiratorio: biopsia pulmonar (x1), biopsia pleural (x1), líquido pleural (x1), orina (x1) y ganglio linfático (x1)

- iv. Recuento de neutrófilos.
- v. Recuento de monocitos.
- vi. Recuento de plaquetas.
- vii. PCR.
- viii. Filtrado glomerular medido mediante el MDRD-4.
- ix. La presencia de cavitaciones (en la radiografía simple y/o la TAC).
- x. La presencia de tractos fibrosos y/o paquipleuritis.
- xi. La extensión radiológica (sin lesiones / unilateral / bilateral).
- xii. El tipo de muestra (esputo vs. otras).
- xiii. La baciloscopia (positiva<sup>62</sup> vs. negativa).

Para las siguientes variables no se cumplió el criterio de significación estadística (error  $\alpha < 0,05$ ) en el análisis bivalente, pero mostraron una asociación próxima a la significación ( $0,05 \geq p < 0,1$ ):

- i. Diabetes (p=0,07)
- ii. Infección por el VIH (p=0,09)
- iii. Tratamiento con quinolonas en los 30 días previos al diagnóstico (p=0,07)
- iv. Pérdida autoreferida de peso (p=0,09)

Para las variables de la tabla 19 no se encontró asociación estadísticamente significativa ni próxima a la significación con el TTD.

<p><b>Características demográficas</b></p> <p>Edad Sexo Servicio de seguimiento Inmigración Indigencia Prisión previa Lugar de residencia Ingreso hospitalario</p>	<p><b>Características clínicas</b></p> <p>Duración de los síntomas Tos Hemoptisis Síntomas respiratoris (vs. ausencia) TB previa IMC</p>
<p><b>Antecedentes personales</b></p> <p>Tabaquismo Consumo excesivo de etanol Otras drogas Patología pulmonar Infección por el VHC Comorbilidad Tratamiento antibiótico previo<sup>63</sup></p>	<p><b>Datos de laboratorio</b></p> <p>Hemoglobina Linfocitos Colesterol Triglicéridos Proteínas totales Resistencias</p>

<sup>62</sup> Positiva desde el inicio o durante el seguimiento

<sup>63</sup> Considerado de forma global, puesto que sí se encontró una asociación próxima a la significación cuando se estudió la asociación con la toma de quinolonas en los 30 días previos



Tabla 19. Resumen de las variables para las que NO se encontró asociación estadísticamente significativa (ni asociación próxima a la significación) con el TTD en los análisis bivariados.

### Análisis multivariante

#### *Análisis multivariante con datos originales*

Con el objetivo de comprobar si las asociaciones encontradas en el análisis bivariado se mantenían al controlar su efecto entre ellas, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal que tenía como variable dependiente el TTD. Como variables independientes se eligieron, en primer lugar (modelo 1), todas aquellas variables que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa o próxima a la significación ( $p < 0,10$ ) en el análisis bivariado (ver más arriba en el apartado “[Resumen del análisis bivariado](#)”). El resultado fue que sólo la toma previa de quinolonas, la presencia de cavitaciones y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa con el TTD, todas ellas con un error  $\alpha < 0,05$  (tabla 20). El modelo construido tenía un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de  $0,5^{64}$  con 53 casos excluidos del análisis debido a la presencia de algún dato faltante en las variables incluidas.

Variable	$\beta^{65,66}$	[IC9%] para $\beta$	p
Diabetes	(-)0,7	(-)3,2 – 1,8	0,58
Infección por el VIH	(-)0,26	(-)2,4 – 1,9	0,81
Quinolonas previas	2,6	0,8 – 4,4	<0,01
Expectoración	(-)1,0	(-)2,5 – 0,5	0,20
Fiebre	0,7	(-)0,8 – 2,2	0,36
Pérdida de peso	0,6	(-)1,1 – 2,3	0,45
Leucocitos	<0,01	0,0 – $1,0 \times 10^{-3}$	0,69
Neutrófilos	$7,9 \times 10^{-5}$	0,0 – $1,0 \times 10^{-3}$	0,75
Monocitos	$2,0 \times 10^{-3}$	(-) $6 \times 10^{-3}$ – (-) $2 \times 10^{-3}$	0,28
Plaquetas	(-) $2,3 \times 10^{-6}$	0,0 – 0,0	0,33
PCR	(-) $1,1 \times 10^{-2}$	(-) $2,6 \times 10^{-2}$ – $4,0 \times 10^{-3}$	0,16
Función renal <sup>67</sup>	$6,0 \times 10^{-3}$	(-) $1,3 \times 10^{-2}$ – $2,4 \times 10^{-2}$	0,56
Cavitaciones	(-)1,8	(-)3,6 – (-)0,1	0,04
Paquipleuritis y/o	(-)0,7	(-)2,5 – 1,1	0,45

<sup>64</sup> Indica que con las variables introducidas se puede explicar el 50% de la variabilidad del TTD.

<sup>65</sup> Coeficiente de correlación.

<sup>66</sup> El signo negativo delante del valor de  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.

<sup>67</sup> Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) que utiliza cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

fibrosis			
Extensión radiológica <sup>68</sup>	0,9	(-)0,6 – 2,4	0,23
Tipo de muestra <sup>69</sup>	(-)0,1 <sup>2</sup>	(-)2,0 – 1,7	0,89
Baciloscopia <sup>70</sup>	(-)4,9	(-)6,8 – (-)3,0	<0,01

Tabla 20. Regresión lineal múltiple de los factores asociados con el TTD<sup>71</sup> (modelo 1).

Seguidamente se simplificó el modelo mediante un proceso de selección de las variables independientes "hacia atrás" en base al peor valor de "p" encontrado en cada paso (modelo 2) hasta que en el modelo quedaron sólo las variables predictoras con significación estadística o próximas a ella – $p < 0,10$ – (tabla 21). El resultado fue similar, quedando en el modelo finalmente sólo tres variables con nivel de significación  $< 0,10$ : el tratamiento previo con quinolonas y el resultado de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa; la presencia de cavitaciones se quedó próxima a la significación ( $p = 0,06$ ). El coeficiente de determinación ( $R^2$ ) del modelo 2 fue de 0,35 con 10 casos excluidos del análisis<sup>72</sup>.

Variable	$\beta$ <sup>73,74</sup>	[IC95%] para $\beta$	p
Quinolonas previas	2,0	0,3 – 3,8	0,02
Cavitaciones	(-)1,7	(-)3,4 – 0,1	0,06
Baciloscopia <sup>75</sup>	(-)5,6	(-)7,4 – (-)3,9	<0,01

Tabla 21. Regresión lineal múltiple de los factores asociados con el TTD<sup>76</sup> (modelo 2).

Dado que existía una fuerte asociación entre la presencia de cavitaciones y el resultado positivo de la baciloscopia<sup>77</sup> (variables ambas incluidas en el modelo de regresión lineal como cofactores), se exploró la posible colinealidad entre los dos características. Para ello se construyeron sendos modelos, basados en el modelo 1, sin una de estas dos variables ([ANEXO 6](#)). El resultado fue el siguiente:

- i. En el modelo sin la variable "cavitaciones" sólo la toma previa de quinolonas y el resultado de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa.

<sup>68</sup> Codificada de la siguiente forma: 2 → bilateral; 1 → unilateral; 0 → sin lesiones.

<sup>69</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → esputo; 0 → otras muestras.

<sup>70</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → positiva (desde el inicio o a lo largo del seguimiento); 0 → negativa.

<sup>71</sup> Incluye como variables predictoras todas aquellas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa o cercana a la significación ( $p < 0,10$ ) en los test bivariados.

<sup>72</sup> Se debía a casos con algún dato perdido en una de las variables incluidas en el análisis.

<sup>73</sup> Coeficiente de correlación.

<sup>74</sup> El signo negativo delante del valor de  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.

<sup>75</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → positiva (desde el inicio o a lo largo del seguimiento); 0 → negativa.

<sup>76</sup> Las variables predictoras fueron seleccionadas "hacia atrás" a partir del modelo anterior (modelo 1). Las variables se fueron retirando en los pasos sucesivos hasta quedar sólo las variables cuya significación estadística era  $< 0,10$ .

<sup>77</sup> El 79% de los casos bacilíferos tenían cavitaciones (en la radiografía simple y/o TAC). El 89% de los que tenían cavitaciones eran bacilíferos.

- ii. En el modelo sin la variable "baciloscopia" sólo la toma previa de quinolonas y la presencia de cavitaciones se asociaron de forma estadísticamente significativa. La presencia de expectoración y el valor de PCR fueron variables cuya asociación quedó próxima a la significación ( $0,05 < p < 0,10$ ).

#### *Análisis multivariante con datos imputados*

Como se comentó más arriba en el apartado de "[Análisis bivariado](#)" para alguna de las variables usadas en el los análisis previos existían datos faltantes lo que supuso una merma en el número de casos incluidos en el análisis multivariante; en nuestro caso el modelo 1 de la tabla 20 sólo tuvo en cuenta 137 de los 189 casos posibles (73%).

Por ello, para intentar paliar esta deficiencia se llevó a cabo una imputación múltiple de datos faltantes. Las características de dicho procedimiento fueron las siguientes:

- i. El proceso de imputación se restringió a la cohorte de pacientes con afectación pulmonar
- ii. Se realizaron 20 imputaciones, con lo que obtuvo un nuevo conjunto de datos 3.969 casos (189x21; 3870 casos con datos imputados).
- iii. Se incluyeron todas las variables asociadas al TTD en los análisis bivariados.
- iv. Se incluyeron todas las variables asociadas con el TTN en los análisis bivariados (ver más adelante la sección "[Resultados del estudio 1 > Factores asociados con el TTN > Análisis bivariado > Resumen del análisis bivariado](#)")
- v. Se incluyeron otras variables con datos faltantes para su imputación según criterio biológico y clínico.
- vi. Se introdujo también como variable predictora la variable que luego iba a ser usada como dependiente, es decir, el TTD (Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha EA, & Faulin Fajardo J, 2014).
- vii. Se incluyeron otras variables como predictoras con criterio biológico y clínico.
- viii. Se restringió el valor mínimo de las variables dependiente a 0 para evitar datos negativos.
- ix. Sólo se incluyeron como variables predictoras aquellas con menos del 10% de datos faltantes y como variables dependientes (para su imputación) las que tenían menos del 20% de observaciones perdidas<sup>78</sup>.
- x. Se usó el programa SPSS v18.
- xi. Las variables incluidas en el modelo de imputación, el porcentaje de datos perdidos y el papel que jugó cada variable en el modelo se recoge en el [ANEXO 4](#).

---

<sup>78</sup> De hecho, todas las variables usadas como dependientes tienen un porcentaje de valores perdidos menor del 20% con la excepción de la PCR (19%). El colesterol y la PCR no se incluyeron como variables predictoras.

Tras obtener el nuevo conjunto de datos procedentes de la imputación múltiple se procedió a explorar los datos en las variables que habían sido imputadas, encontrando resultados muy similares. En el [ANEXO 5](#) se detallan las características de dichas variables de forma comparativa.

Usando el conjunto de datos de imputación, que contaba con 3.870 casos (189 x 20<sup>79</sup>) se procedió a realizar el mismo análisis multivariante que el explicado en la sección “[Análisis multivariante con datos completos](#)”, es decir, se incluyeron todas las variables que habían demostrado un grado de asociación estadísticamente significativo o próximo a ella en el análisis bivariado usando datos completos (modelo 1\_imp). El resultado fue que todas las variables incluidas, salvo la extensión radiológica y el tipo de muestra (esputo vs. otras) mostraron asociación estadísticamente significativa con el TTD (tabla 22).

Variable	$\beta$ tipificado <sup>80, 81, 82</sup>	p
Diabetes	(-)0,09	<0,01
Infección por el VIH	(-)0,05	<0,01
Quinolonas previas	0,16	<0,01
Expectoración	(-)0,09	<0,01
Fiebre	(-)0,04	0,01
Pérdida de peso	0,13	<0,01
Leucocitos	0,15	<0,01
Neutrófilos	(-)0,11	0,01
Monocitos	(-)0,08	<0,01
Plaquetas	(-)0,05	<0,01
PCR	(-)0,09	<0,01
Función renal <sup>83</sup>	(-)0,06	<0,01
Cavitaciones	(-)0,10	<0,01
Paquipleuritis y o fibrosis	(-)0,07	<0,01
Extensión radiológica <sup>84</sup>	0,01	0,73
Baciloscopia <sup>85</sup>	(-)0,41	<0,01
Tipo de muestra <sup>86</sup>	0,01	0,33

Tabla 22. Regresión lineal múltiple usando datos imputados de los factores asociados con el TTD (modelo 1\_imp).

<sup>79</sup> Corresponde al número de imputaciones realizadas por cada caso original.

<sup>80</sup> Nótese que en esta tabla columna se utilizó el coeficiente  $\beta$  tipificado. Se calculó multiplicando el coeficiente por la desviación estándar de la variable de interés y dividiendo entre la desviación estándar de la variable dependiente. No depende de las unidades de medida y permite comparar las variable entre sí.

<sup>81</sup> Coeficiente de correlación.

<sup>82</sup> El signo negativo delante del valor de  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.

<sup>83</sup> Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) que utiliza cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

<sup>84</sup> Codificada de la siguiente forma: 2 → bilateral; 1 → unilateral; 0 → sin lesiones.

<sup>85</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → positiva; 0 → negativa.

<sup>86</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → esputo; 0 → otras muestras.

## Resumen del análisis de los factores asociados con el TTD

Los resultados de los análisis realizados usando datos originales indicaban que, tras ajustar por otras variables:

- i. El tratamiento con quinolonas en los 30 días previos se asoció de forma estadísticamente significativa con un mayor TTD.
- ii. El resultado positivo de la baciloscopia y la presencia de cavidades en los estudios radiológicos del tórax se asociaron de forma estadísticamente significativa con un menor TTD.

Estos resultados fueron confirmadas en un modelo de regresión lineal múltiple llevado a cabo a partir de un conjunto de datos imputados (imputación múltiple) construido con el objeto de sortear el efecto de los datos perdidos. Ese modelo sugería que otras variables también podían influir en el TTD:

- i. La diabetes, la infección por el VIH, la presencia de expectoración, la presencia de fiebre, la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis, el recuento de monocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento plaquetario, la concentración de PCR y el filtrado glomerular se asociaban de forma inversa<sup>87</sup>
- ii. La pérdida de peso y el recuento total de leucocitos se asociaban de forma directa<sup>88</sup>.

En la tabla 23 se esquematizan los resultados de los diferentes análisis realizados en la búsqueda de asociaciones entre diferentes variables y el TTD, se incluyen todas las variables que en el análisis bivariado presentaron una asociación estadísticamente significativa o próxima a la significación ( $p < 0,10$ ).

Variable	Univariante	Multivariante		
		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 1_imp
Diabetes				
Infección por el VIH				
Quinolonas previas				
Expectoración				
Fiebre				
Pérdida de peso				
Leucocitos totales				
Neutrófilos				
Monocitos				
Plaquetas				

<sup>87</sup> La relación inversa implica que la presencia del factor (en las variables categóricas) o bien cada unidad de aumento (en las variables cuantitativas) se asociaba con un menor TTD.

<sup>88</sup> La relación directa implica que la presencia del factor (pérdida de peso) o cada unidad de aumento en el recuento de leucocitos se asociaba con un mayor TTD.

PCR				
Filtrado glomerular				
Cavitaciones				
Paquipleuritis y/o fibrosis				
Extensión radiológica				
Baciloscopia				
Espustos vs. otras muestras				

*Tabla 23. Resumen del análisis de los factores asociados con el TTD: Resultado de los diferentes análisis realizados<sup>89</sup>.*

---

<sup>89</sup> De izquierda a derecha las columnas reflejan el análisis bivariado, un modelo multivariante con datos completos usando todas las variables que se asociaron con un valor de  $p < 0,1$  en el análisis bivariado (modelo 1), un modelo multivariante con datos originales con selección de variables hacia atrás a partir del anterior (modelo 2) y finalmente un modelo multivariante usando datos imputados y que incluía las mismas variables que el modelo 1 (modelo 1\_imp). Aparecen sombreadas las variables para las cuales la asociación era estadísticamente significativa (error  $\alpha < 0,05$ ).

### **5.1.3. Factores asociados con el TTN**

#### Selección de los casos válidos para el objetivo

Para que un caso particular pudiera ser incluido en el análisis del TTN debía cumplir los criterios que se recogen en la sección de [Metodología > Poblaciones de estudio > Selección de los casos para el TTN](#). En la figura 8 se esquematiza el proceso de selección de casos.

De los 182 casos de tuberculosis con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento, 27 no tenían muestras de seguimiento, por lo que la "negativización" del cultivo no pudo ser evaluada. Los motivos fueron los siguientes:

- i. Ausencia de expectoración (n=15)
- ii. Fallecimiento (n=6)
- iii. No se solicitó (n=2)
- iv. Traslado a otro centro (n=2)
- v. Abandono del seguimiento (n=1)
- vi. No procedía (n=1)<sup>90</sup>

De los 155 casos restantes (con afectación pulmonar que iniciaron el tratamiento y que disponían de, al menos, una muestra de control válida para cultivo) en 20 pacientes la muestra de seguimiento en la que se comprobó la "negativización" había sido tomada con un intervalo mayor de 30 días desde el inicio del tratamiento. Los motivos fueron los siguientes:

- i. Ausencia de expectoración (n=10)
- ii. No se solicitó (n=8)
- iii. Contaminación de la muestra (n=1)
- iv. Desconocido (n=1)

En resumen, fueron incluidos en este análisis 135 casos.

Se realizó una comparación de las varias características básicas entre los pacientes incluidos y los excluidos del estudio de los factores asociados con el TTN (tabla 24). Se observó que no existían diferencias en lo que respecta a edad, sexo, comorbilidad (índice de Charlson), sobrepeso-obesidad, coinfección por el VIH, consumo excesivo de etanol o duración de los síntomas, pero sí había diferencias en lo que respecta a presencia de cavernas y baciloscopia positiva.

---

<sup>90</sup> La muestra a partir de la que se realizó el diagnóstico era líquido pleural.

Variable	Incluidos (n=135)	Excluidos (n=47)	p <sup>91</sup>
<b>Edad (años); mediana (RIC)</b>	45 (32-69)	45 (33-70)	0,79
<b>Sexo masculino; n (%)</b>	105 (78)	36 (77)	0,87
<b>Comorbilidad alta<sup>92</sup>; n (%)</b>	28 (21)	14 (30)	0,14
<b>Consumo excesivo de etanol; n (%)</b>	31 (26)	9 (19)	0,36
<b>Duración de los síntomas; mediana (RIC)</b>	60 (21-90)	60 (12-130)	0,97
<b>Sobrepeso / obesidad; n (%)</b>	22 (17)	13 (30)	0,05
<b>Presencia de cavitaciones; n (%)</b>	88 (65)	17 (36)	< 0,01
<b>Baciloscopia positiva; n (%)</b>	99 (73)	19 (40)	< 0,01

*Tabla 24. Características diferenciales de los pacientes incluidos y excluidos del análisis de los factores asociados con el TTN.*

#### *Casos censurados*

En 61 de los 135 pacientes (45%) no se llegó a demostrar la "negativización" del cultivo usando el criterio de un intervalo menor de 30 días entre la última muestra positiva y la primera negativa. A estos casos para los que el seguimiento (según los criterios prefijados) se interrumpió antes de comprobarse la "negativización" se los consideró como censurados a efectos del análisis de supervivencia. Para una mejor comprensión de este apartado mírese la figura 4 en las sección [Metodología > Poblaciones de estudio > Selección de los casos para el TTN](#). Los motivos por los que los casos fueron censurados fueron:

- i. No se solicitó (n=42)
- ii. Ausencia de expectoración (n=4)
- iii. Contaminación de la muestra (n=4)
- iv. Fallecimiento (n=3)
- v. Traslado a otro centro (n=2)
- vi. Abandono del seguimiento (n=1)
- vii. Otros motivos (n=5)

<sup>91</sup> Las pruebas de contraste de hipótesis usadas fueron la U de Mann-Whitney y la prueba de Chi-cuadrado.

<sup>92</sup> Puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$  puntos.



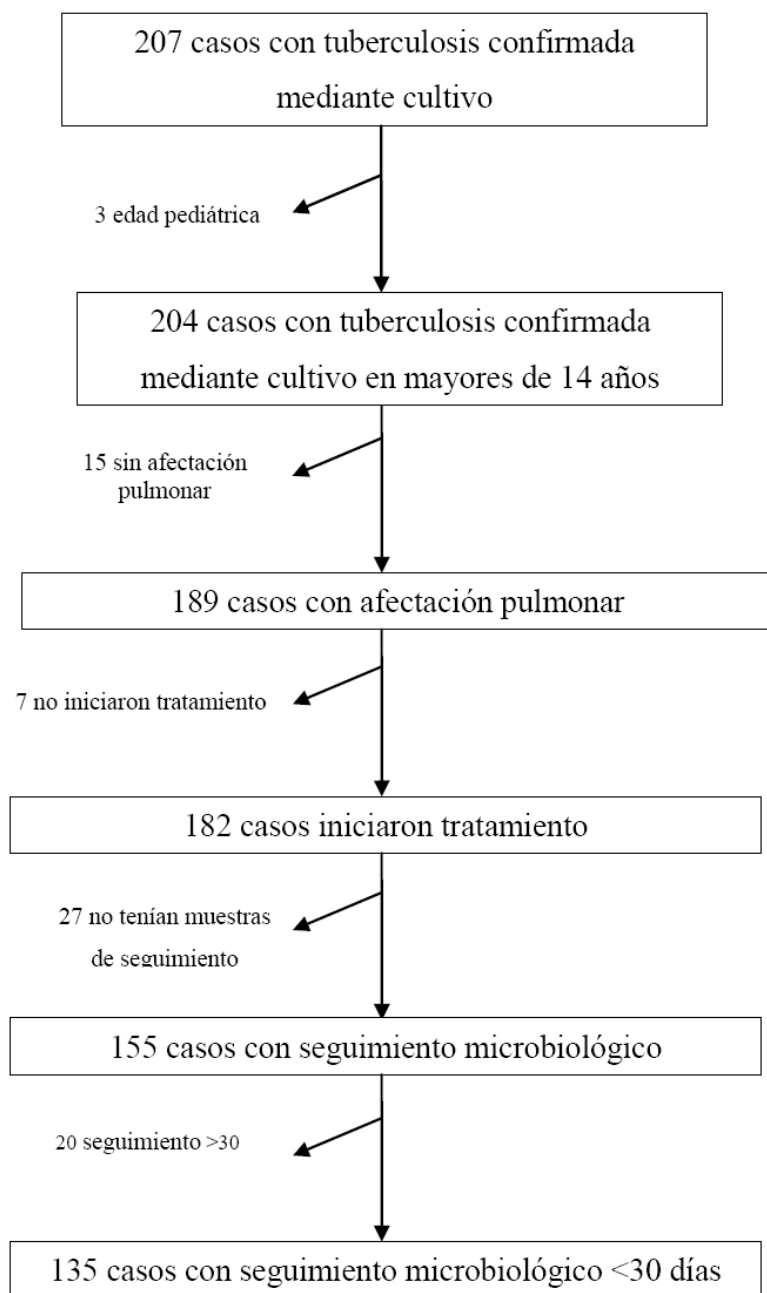


Figura 8. Algoritmo de selección de casos para el estudio de los factores asociados con el TTN.

### Análisis bivariado

El tiempo medio hasta la "negativización" del cultivo fue de 55 días (IC 95%: 45-64) de forma global con una mediana de 47 días; IC 95%: 36-58 (figura 9).

En los siguientes subapartados se procedió a desglosar la relación que existía entre el TTN y diferentes variables agrupadas de la siguiente forma:

- i. Características demográficas
- ii. Antecedentes personales

- iii. Características clínicas
- iv. Datos de laboratorio
- v. Características radiológicas
- vi. Características microbiológicas

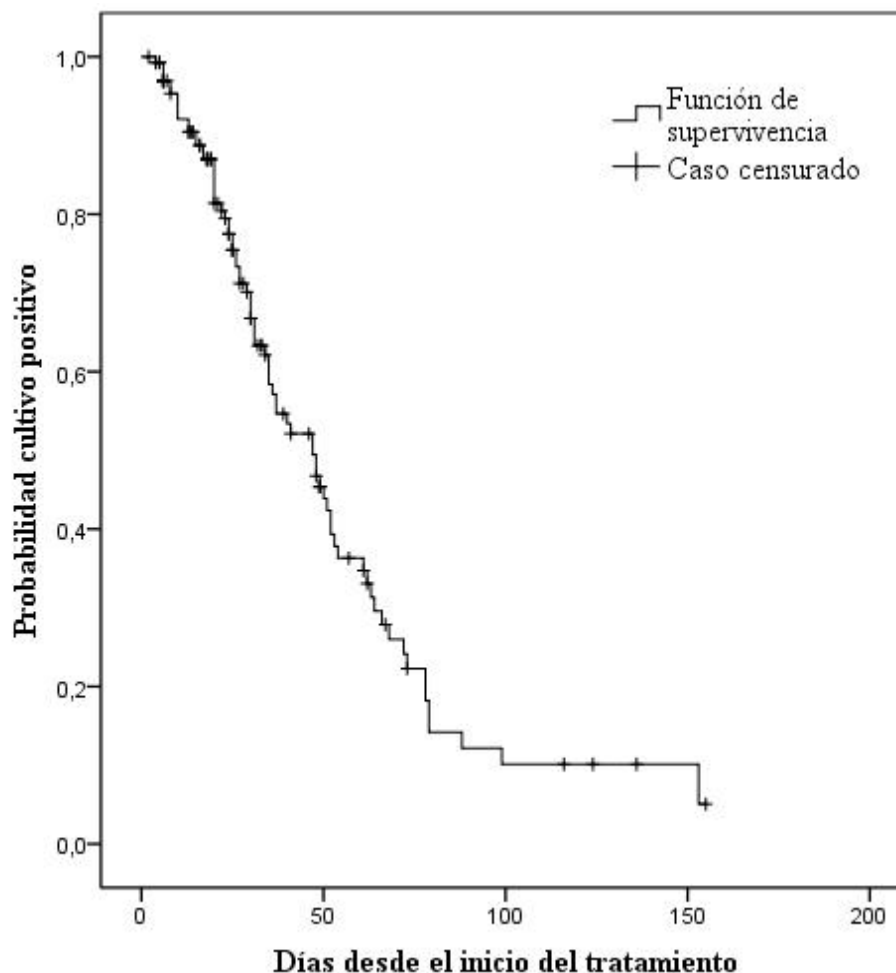


Figura 9. Tiempo hasta la "negativización" del cultivo (gráfico de Kaplan-Meier).

#### Características demográficas

En la tabla 25 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes variables demográficas de naturaleza categórica (o expresadas de esta forma) y el TTN. Ninguna de las características demográficas analizadas se asoció de forma estadísticamente significativa con el TTN.

Variable (n)	Eventos <sup>93</sup> ; n	Censurados <sup>94</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>95</sup>
Edad (años) ≤30 (29)	12	17 (59)	35 (20-35)	0,91

<sup>93</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>94</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>95</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

Variable (n)	Eventos <sup>93</sup> ; n	Censurados <sup>94</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>95</sup>
<b>31-60 (89)</b>	53	36 (40)	50 (27-72)	
<b>≥61 (31)</b>	9	8 (47)	31 (22-54)	
<b>Sexo</b>				0,75
<b>Hombre (105)</b>	57	13 (43)	49 (29-68)	
<b>Mujer (30)</b>	17	48 (46)	31 (15-79)	
<b>Servicio seguimiento</b>				0,52
<b>E. Infecciosas (103)</b>	59	44 (43)	53 (25-73)	
<b>Otros (32)<sup>96</sup></b>	15	17 (53)	40 (31-72)	
<b>Inmigrante</b>				0,98
<b>No (98)</b>	55	43 (44)	48 (26-73)	
<b>Sí (37)</b>	19	18 (49)	36 (25-66)	
<b>Indigencia</b>				0,09
<b>No (114)</b>	63	51 (45)	41 (26-68)	
<b>Sí (21)</b>	11	10 (48)	54 (35-88)	
<b>Prisión</b>				0,38
<b>No (118)</b>	66	52 (44)	40 (25-72)	
<b>Sí (17)</b>	8	9 (53)	51 (47-68)	
<b>Lugar de residencia</b>				0,47
<b>Sevilla capital (84)</b>	45	39 (46)	47 (24-73)	
<b>Localidad grande (25)</b>	13	12 (48)	49 (35-66)	
<b>Localidad pequeña (20)</b>	12	8 (40)	30 (20-52)	
<b>Otra provincia (6)</b>	4	2 (33)	35 (25-53)	
<b>Ingresados</b>				0,48
<b>No</b>	17	24 (59)	52 (31-72)	
<b>Sí</b>	94	57 (39)	37 (26-68)	

Tabla 25. Factores demográficos y su relación con el TTN

#### Antecedentes personales

En la tabla 26 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes antecedentes personales (expresados como variables categóricas) y el TTN. Ninguna de las características analizadas se asoció de forma estadísticamente significativa con el TTN.

Variable (n)	Eventos <sup>97</sup> ; n	Censurados <sup>98</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>99</sup>
<b>Tabaquismo</b>				0,24
<b>No (54)</b>	32	22 (41)	35 (23-54)	
<b>Sí (81)</b>	42	39 (48)	52 (29-73)	
<b>Etanol excesivo</b>				0,07
<b>No (98)</b>	52	46 (47)	36 (22-61)	
<b>Sí (34)</b>	20	44 (41)	63 (37-78)	
<b>Otras drogas</b>				

<sup>96</sup> Todos los pacientes salvo 5 fueron seguidos por neumología.

<sup>97</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>98</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento.

<sup>99</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

Variable (n)	Eventos <sup>97</sup> ; n	Censurados <sup>98</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>99</sup>
<b>No (120)</b>	64	56 (47)	48 (26-73)	0,12
<b>Sí (15)</b>	10	5 (33)	40 (20-52)	
<b>Diabetes</b>				0,25
<b>No (123)</b>	67	56 (46)	47 (25-68)	
<b>Sí (12)</b>	7	5 (42)	78 (37-99)	
<b>Patología pulmonar</b>				0,58
<b>No (113)</b>	64	49 (43)	47 (26-72)	
<b>Sí (22)</b>	10	12 (55)	49 (20-63)	
<b>Infección por el VIH</b>				0,85
<b>No (120)</b>	66	54(45)	47 (25-72)	
<b>Sí (15)</b>	8	7 (47)	35 (30-68)	
<b>Infección por el VHC</b>				0,23
<b>No (121)</b>	66	55 (46)	47 (25-66)	
<b>Sí (14)</b>	8	6 (43)	68 (30-153)	
<b>Comorbilidad<sup>100</sup></b>				0,99
<b>Ausencia / baja (107)</b>	58	49 (46)	47 (25-72)	
<b>Alta (28)</b>	16	12 (43)	35 (27- 78)	
<b>Tratamiento antibiótico previo</b>				0,44
<b>No (70)</b>	41	29 (41)	37 (25-63)	
<b>Sí (65)</b>	33	32 (49)	53 (26-72)	
<b>Tratamiento con quinolonas 30 días previos</b>				0,15
<b>No (107)</b>	64	43 (40)	40 (24-68)	
<b>Sí (28)</b>	10	18 (64)	53 (35-88)	

Tabla 26. Antecedentes personales y su relación con el TTN

### Características clínicas

En la tabla 27 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes antecedentes personales (expresados como variables categóricas) y el TTN. La duración de los síntomas, la pérdida autorreferida de peso, la disnea, el antecedentes de tuberculosis activa previa y el IMC se asociaron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con el TTN (figuras 10 y 11).

Variable (n)	Eventos <sup>101</sup> ; n	Censurados <sup>102</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>103</sup>
<b>Duración de los síntomas</b>				< 0,01
<b>≤ 30 días (52)</b>	29	23 (44)	29 (20-52)	
<b>&gt; 30 días (77)</b>	42	35 (46)	52 (31-78)	
<b>Tos</b>				

<sup>100</sup> Basada en el índice de Charlson. Se considera alta comorbilidad una puntuación de 3 o mayor.

<sup>101</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>102</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>103</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

Variable (n)	Eventos <sup>101</sup> ; n	Censurados <sup>102</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>103</sup>
<b>No (21)</b>	14	7 (33)	35 (10-54)	0,32
<b>Sí (114)</b>	60	54 (47)	48 (27-72)	
<b>Expectoración</b>				0,21
<b>No (46)</b>	32	14 (30)	36 (22-64)	
<b>Sí (89)</b>	42	47 (53)	49 (30-78)	
<b>Hemoptisis</b>				0,17
<b>No (100)</b>	50	50 (50)	51 (30-73)	
<b>Sí (35)</b>	24	11 (31)	34 (20-52)	
<b>Disnea</b>				< 0,01
<b>No (98)</b>	58	40 (41)	37 (25-62)	
<b>Sí (37)</b>	16	21 (57)	78 (31-153)	
<b>Dolor costal</b>				0,30
<b>No (99)</b>	58	40 (41)	47 (24-68)	
<b>Sí (36)</b>	16	21 (57)	61 (30-73)	
<b>Síntomas respiratorios</b>				0,57
<b>Ausentes (13)</b>	9	4 (31)	35 (8-99)	
<b>Presentes (122)</b>	65	57 (47)	48 (26-72)	
<b>Fiebre</b>				0,82
<b>No (60)</b>	33	27 (45)	50 (22-72)	
<b>Sí (75)</b>	41	34 (45)	41 (29-73)	
<b>Astenia</b>				0,06
<b>No (48)</b>	26	22 (46)	47 (20-64)	
<b>Sí (83)</b>	46	37 (45)	49 (30-78)	
<b>Pérdida de peso</b>				< 0,01
<b>No (46)</b>	30	16 (35)	31 (17-52)	
<b>Sí (88)</b>	43	45 (51)	52 (31-78)	
<b>Antecedentes de TB</b>				0,01
<b>No (113)</b>	66	47 (42)	40 (66-24)	
<b>Sí (22)</b>	8	14 (64)	88 (31-88)	
<b>IMC<sup>104</sup></b>				0,03
<b>Infrapeso / Normopeso (110)</b>	59	51 (46)	49 (27-73)	
<b>Sobrepeso / Obesidad (22)</b>	14	8 (36)	29 (15-48)	

Tabla 27. Características clínicas y su relación con el TTN.

<sup>104</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se agruparon las categorías de sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

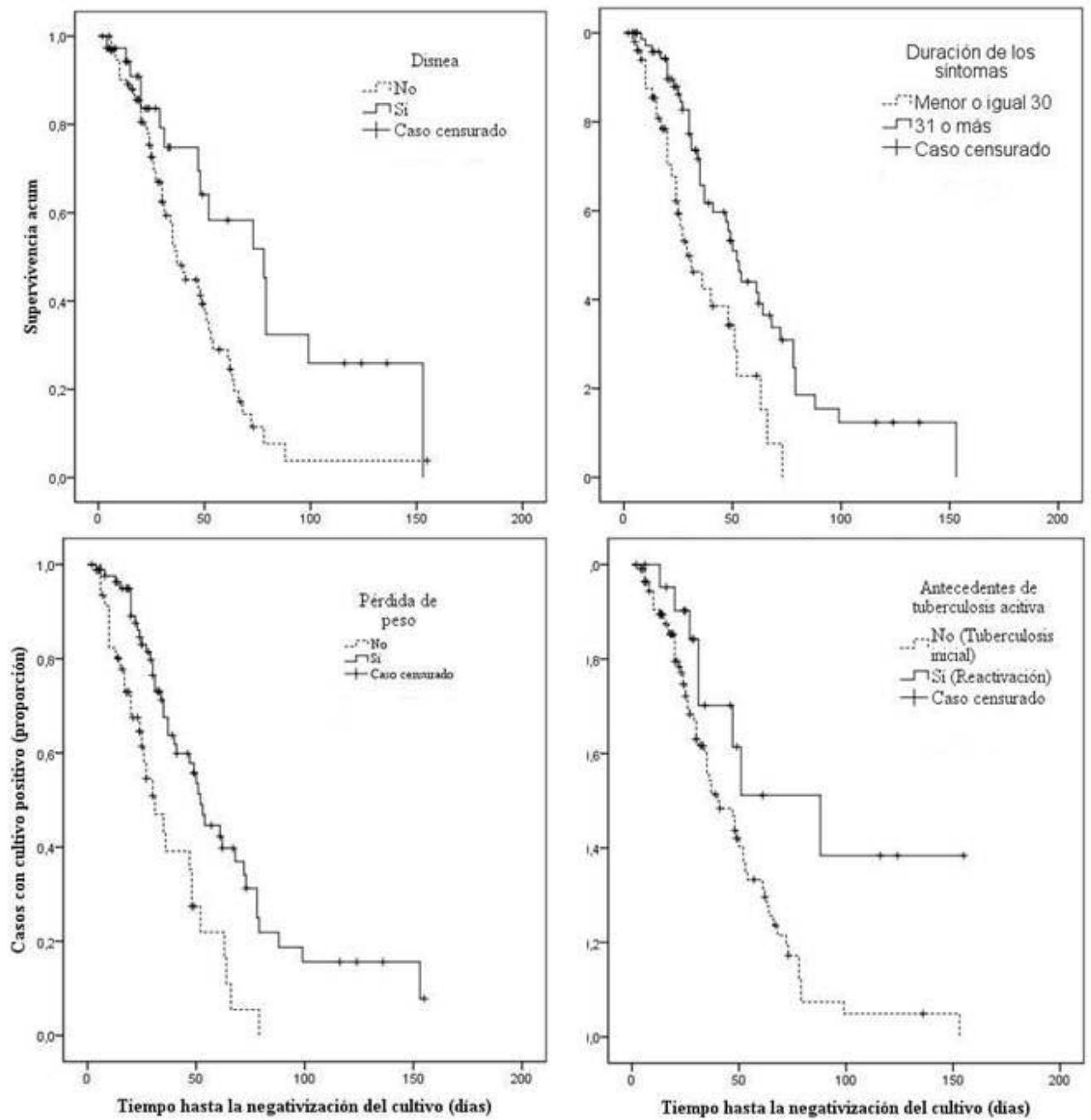


Figura 10. TTN en función de diversas características clínicas que se asociaron de forma estadísticamente significativa.

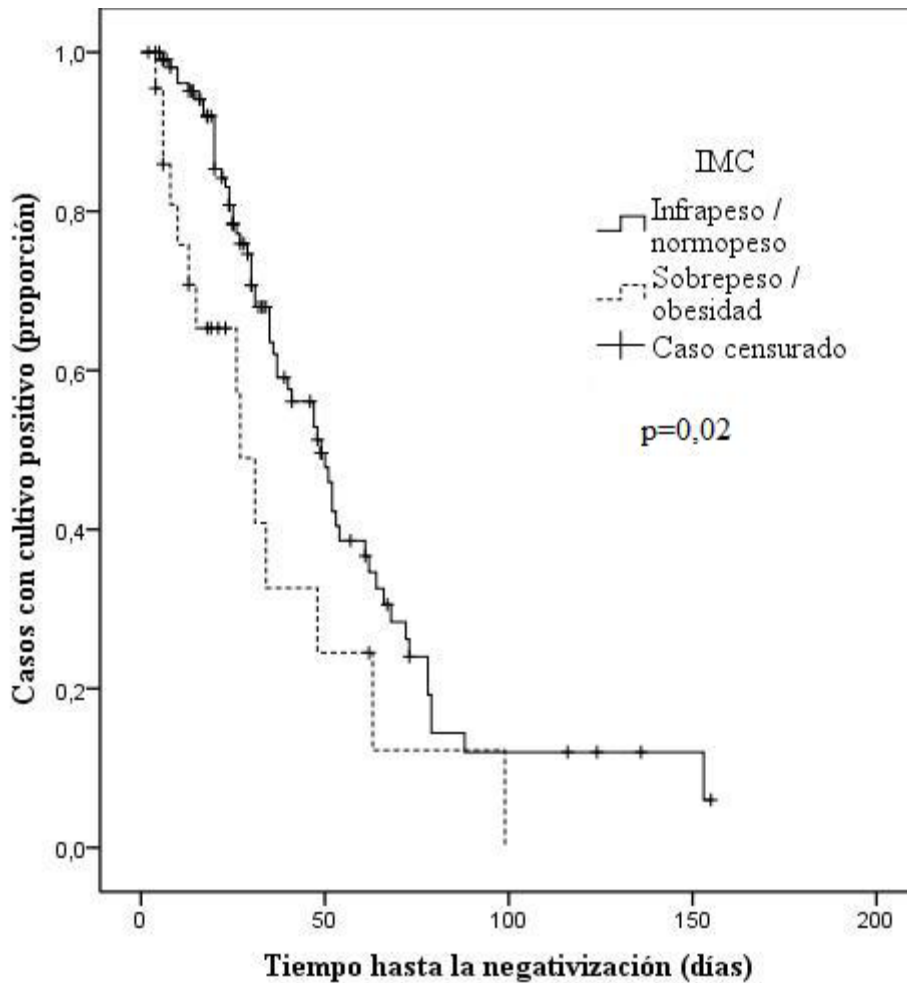


Figura 11. TTN del cultivo en función del IMC.

*Datos de laboratorio*

En la tabla 28 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes datos de laboratorio (expresados como variables categóricas) y el TTN.

Variable (n)	Eventos <sup>105</sup> ; n	Censurados <sup>106</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>107</sup>
<b>Anemia<sup>108</sup></b>				
<b>No (65)</b>	37	28 (43)	40 (26-72)	0,94
<b>Sí (67)</b>	36	31 (46)	48 (24-63)	
<b>Leucocitos<sup>109</sup></b>				
<b>≤ 11.500 (97)</b>	57	40 (41)	36 (25-66)	0,18
<b>&gt; 11.500 (35)</b>	16	19 (54)	52 (47-78)	
<b>Neutrófilos</b>				
<b>≤ 7.500/μl (83)</b>	55	28 (34)	34 (24-62)	<

<sup>105</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>106</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>107</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

<sup>108</sup> Hemoglobina < 13g/dl en hombres o menor de 12g/dl en mujeres.

<sup>109</sup> Recuento de leucocitos mayor de 11.500 células/μl.

Variable (n)	Eventos <sup>105</sup> ; n	Censurados <sup>106</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>107</sup>
> 7.500/ $\mu$ l (49)	18	31 (63)	53 (48-79)	0,01
<b>Linfocitos</b>				
≥ 1.300cel./ $\mu$ l (68)	36	32 (47)	47 (27-66)	0,93
< 1,300cel./ $\mu$ l (63)	37	26 (41)	47 (24-73)	
<b>Monocitos</b>				
≤ 900cel/mcl (106)	60	46 (43)	40 (68-25)	0,51
> 900cel/mcl (25)	13	12 (48)	49 (30-78)	
<b>Plaquetas</b>				
≤ 350.000/ $\mu$ l (58)	35	23 (40)	36 (25-63)	0,04
> 350.000/ $\mu$ l (74)	38	36 (49)	50 (30-78)	
<b>PCR<sup>110</sup></b>				
≤ 30mg/dl (31)	21	10 (32)	27 (20-48)	0,05
> 30mg/dl (80)	42	38 (48)	48 (30-68)	
<b>Colesterolemia<sup>111</sup></b>				
≥ 150mg/dl (52)	31	21 (40)	37 (20-78)	0,16
< 150mg/dl (67)	32	35 (52)	51 (34-73)	
<b>Triglicéridos,<sup>112</sup></b>				
≥ 100mg/dl (56)	30	26 (46)	52 (31-78)	0,29
< 100mg/dl (62)	33	29 (47)	37 (23-68)	
<b>Creatinina</b>				
≤ 1,0mg/dl (113)	63	50 (44)	48 (26-73)	0,16
> 1,0mg/dl (21)	11	10 (48)	31 (22-51)	
<b>Filtrado glomerular (MDRD-4)<sup>113</sup></b>				
≥ 90ml/min/1,73m <sup>2</sup> (92)	47	45 (49)	49 (27-78)	0,06
< 90ml/min/1,73m <sup>2</sup> (42)	27	15 (36)	41 (22-63)	
<b>Proteínas totales</b>				
≥ 6mg/dl (114)	64	50 (44)	47 (25-72)	0,84
< 6mg/dl (16)	8	8 (50)	47 (35-54)	

Tabla 28. TTN en función de diversos resultados de laboratorio.

<sup>110</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es del 18% (n=24)

<sup>111</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es del 12% (n=16).

<sup>112</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es del 13% (n=17).

<sup>113</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.



El recuento de neutrófilos, de plaquetas y la concentración de proteína C reactiva se asociaron de forma estadísticamente significativas con el TTN (figuras 12 a 14). El tiempo hasta la "negativización" fue mayor a mayor valor en estos tres parámetros considerados como reactantes de fase aguda.

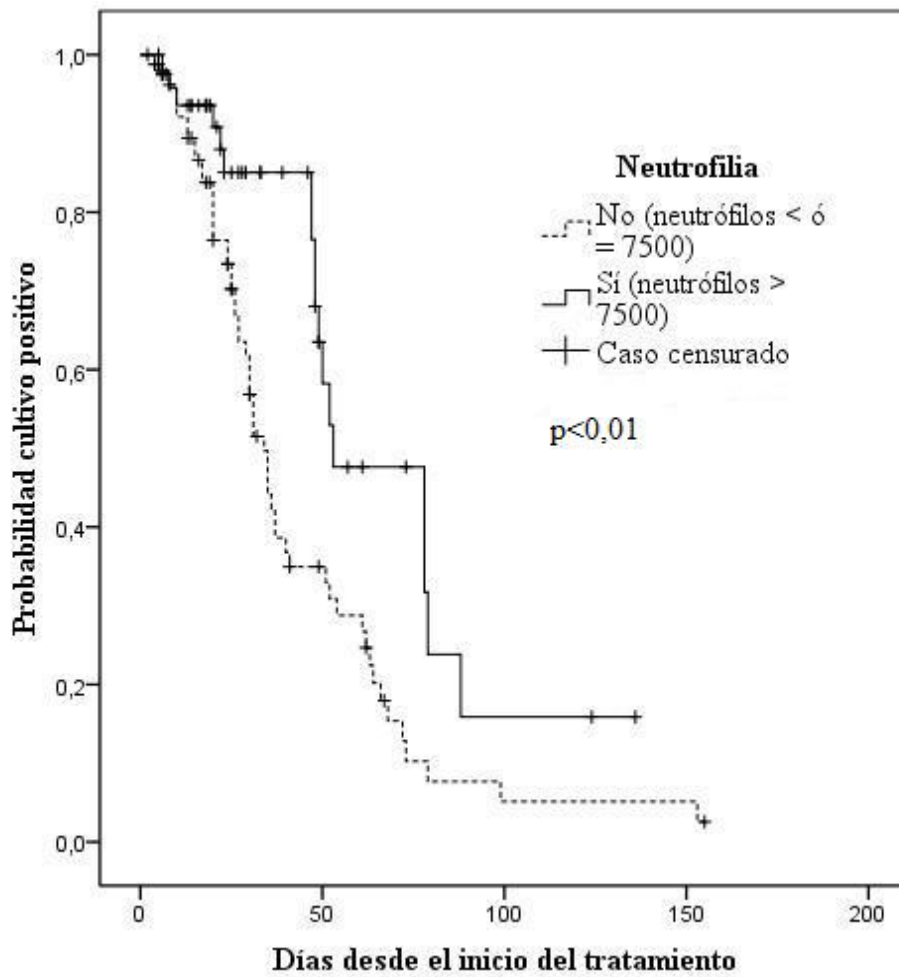


Figura 12. TTN en función del recuento de neutrófilos.

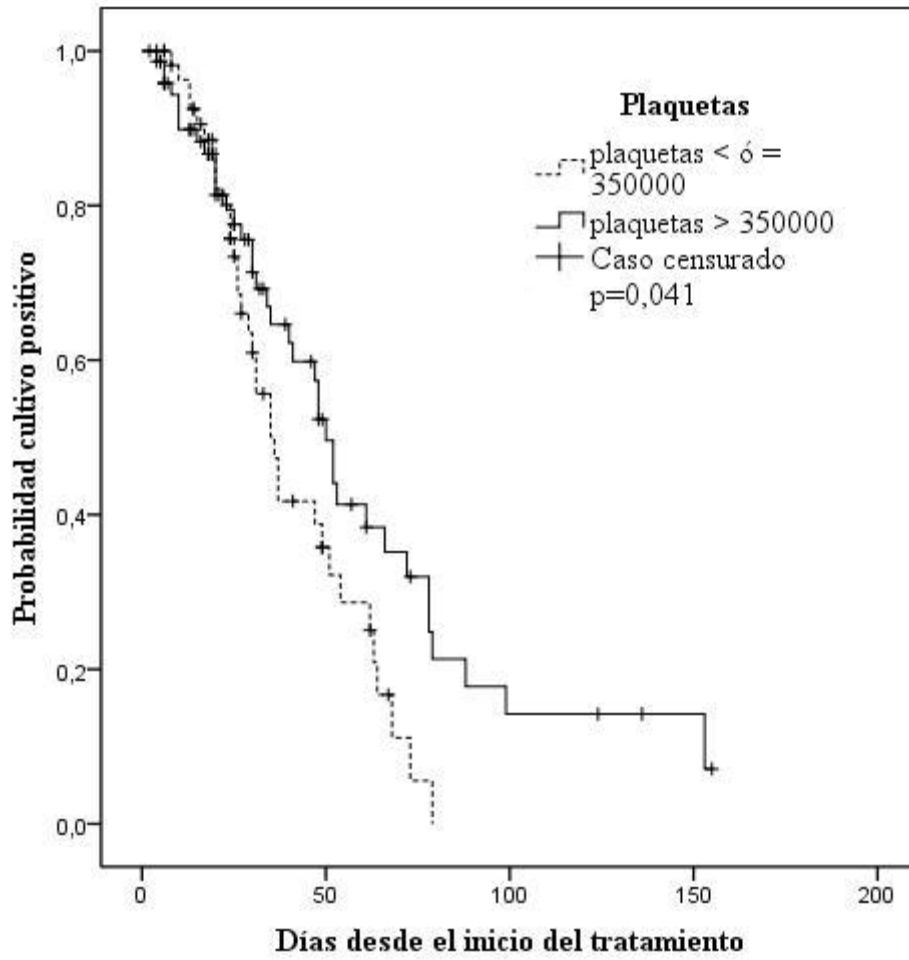


Figura 13. TTN y su relación con el recuento de plaquetas.

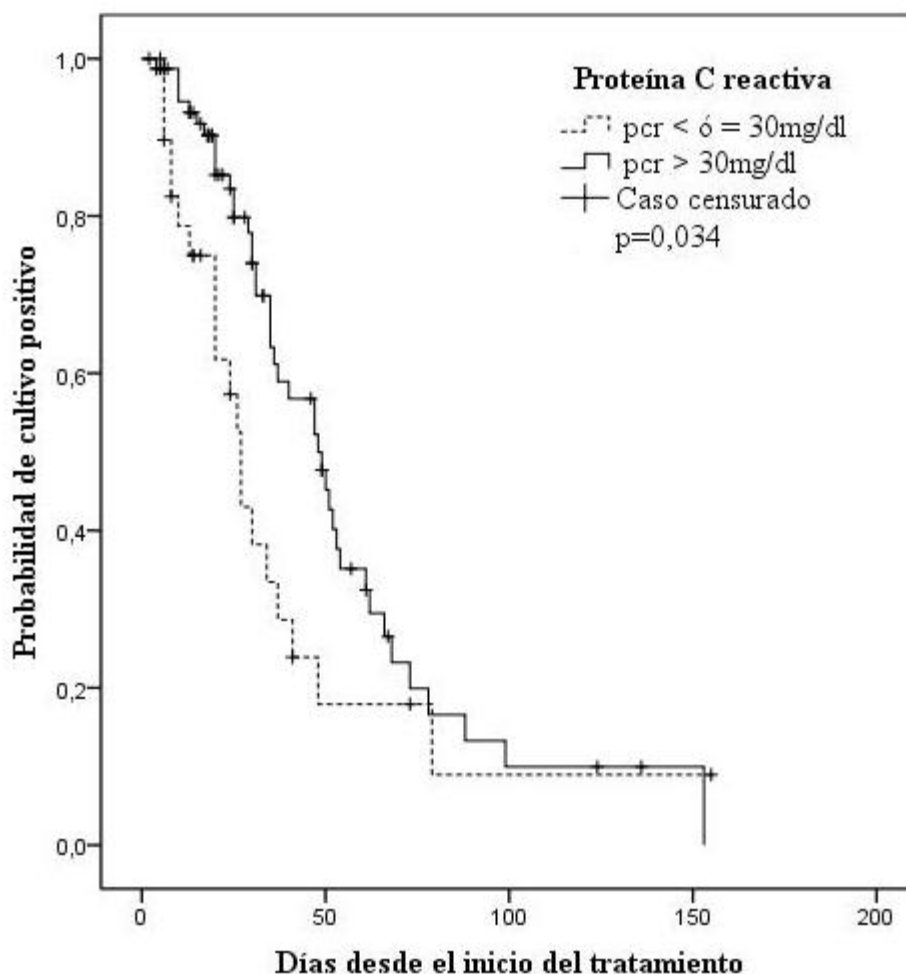


Figura 14. TTN y su relación con la concentración de proteína C reactiva.

#### Características radiológicas

En la tabla 29 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes características radiológicas y el TTN. La presencia de cavitaciones (en la radiografía simple o en la TAC), la afectación bilateral en la radiografía simple y la presencia de tractos fibrosos y/o de paquipleuritis (en la radiografía simple o en la TAC) se asociaron con mayores TTN (figuras 15 a 17).

Variable (n)	Eventos <sup>114</sup> ; n	Censurados <sup>115</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>116</sup>
<b>Cavitaciones</b>				
<b>No (47)</b>	28	19 (40)	30 (15-50)	< 0,01
<b>Sí (88)</b>	46	42 (48)	52 (31-78)	
<b>Extensión</b>				
<b>Sin lesiones</b> /				< 0,01
<b>Unilateral (47)</b>	28	19 (40)	31 (20-63)	
<b>Bilateral (88)</b>	46	42 (48)	50 (31-78)	

<sup>114</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>115</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>116</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

Variable (n)	Eventos <sup>114</sup> ; n	Censurados <sup>115</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>116</sup>
Tractos fibrosos y/o paquipleuritis				
No (38)	25	13 (34)	27 (10-53)	< 0,01
Sí (93)	47	46 (50)	50 (31-78)	

Tabla 29. TTN en función de diferentes características radiológicas.

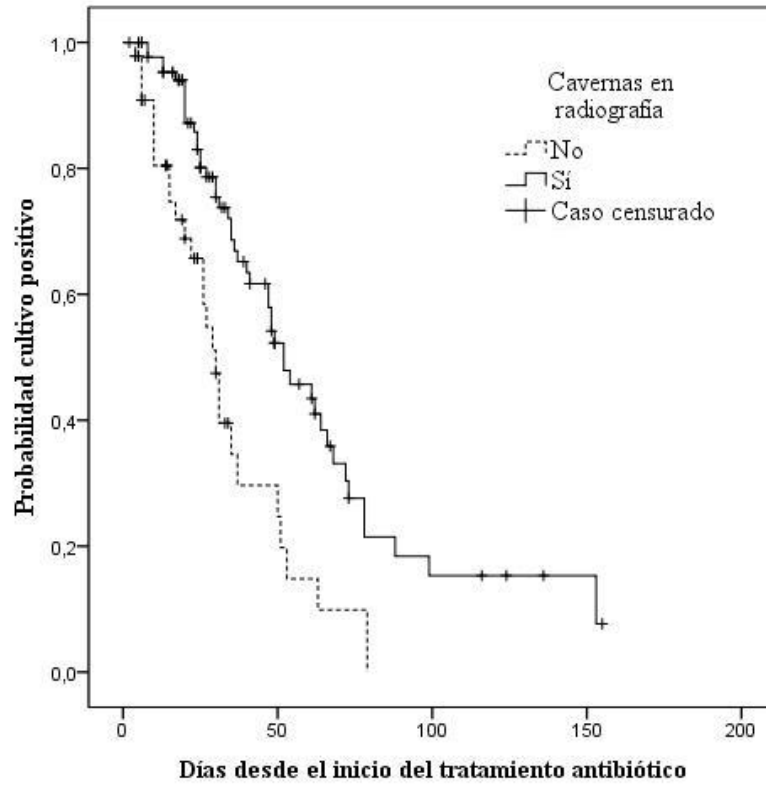


Figura 15. TTN y su relación con la presencia de cavitaciones en los estudios radiológicos.

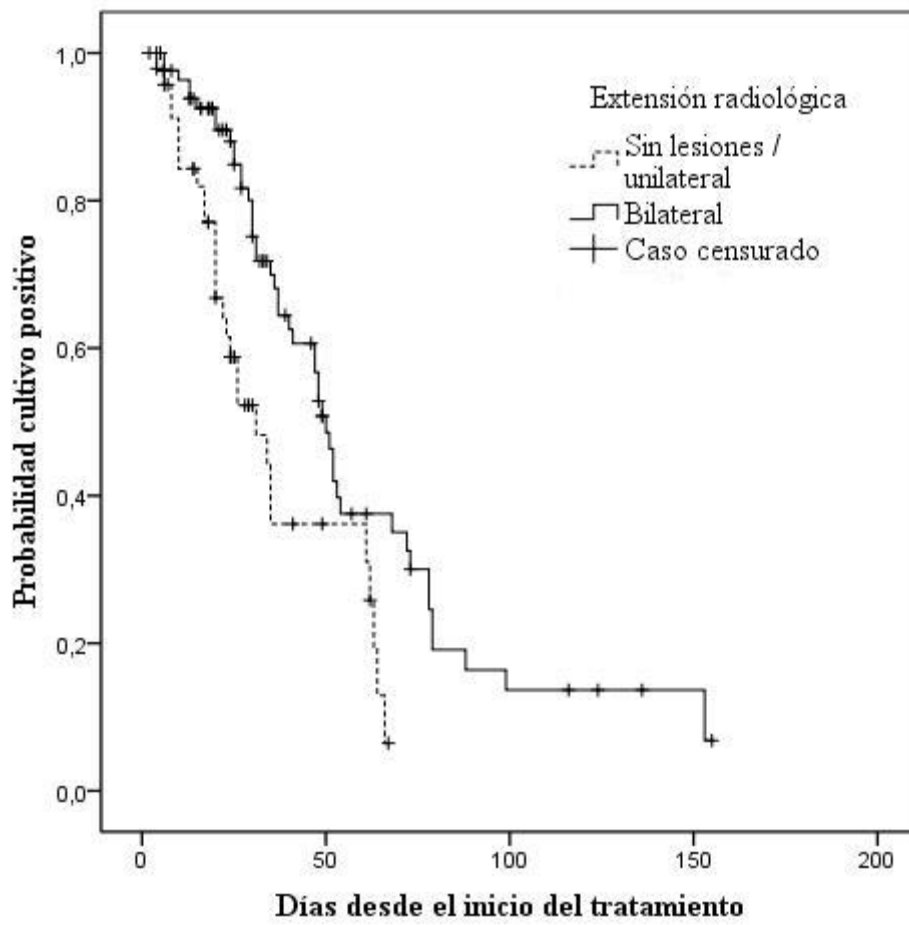


Figura 16. TTN y su relación con la extensión de la afectación radiológica.

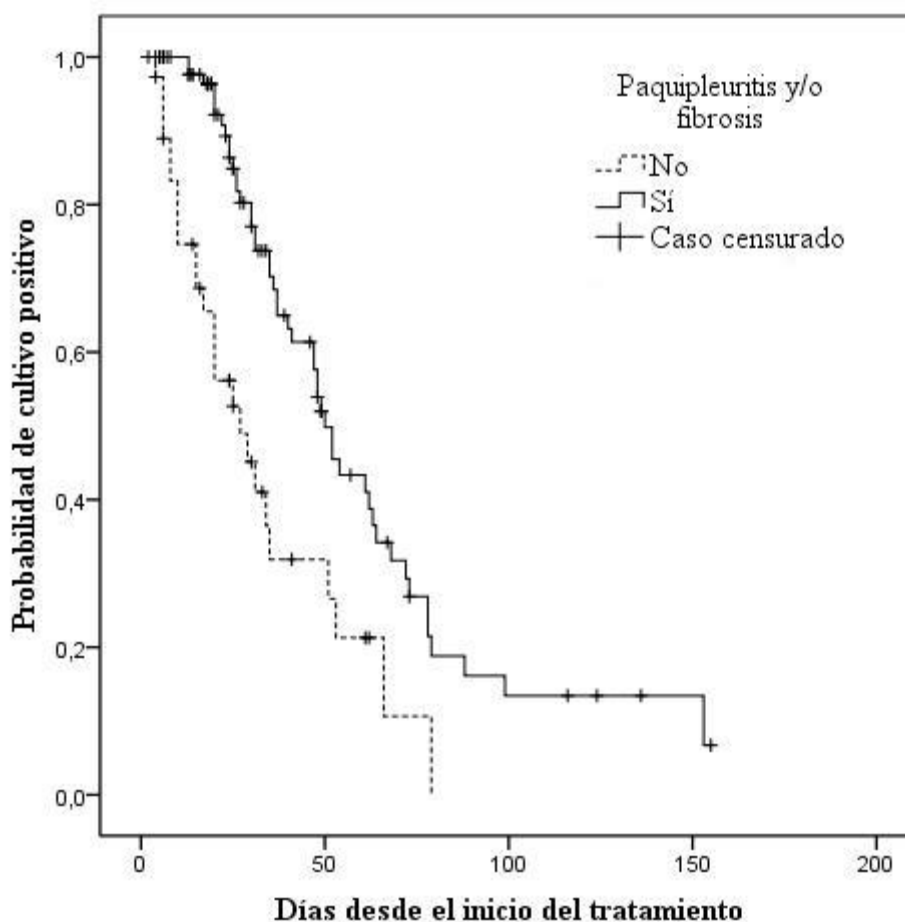


Figura 17. TTN y su relación con la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis en los estudios radiológicos.

#### Características microbiológicas

En la tabla 30 se exponen de forma detallada la relación entre diferentes características microbiológicas de las muestras remitidas al laboratorio para su cultivo y el TTN. La presencia de BAAR en la baciloscopia (de la muestra inicial o bien de alguna de las muestras posteriores al inicio del tratamiento) se asoció con un mayor TTN (firuga 18); la asociación con el TTD fue inversa, de manera que un mayor TTD se asoció con un menor TTN (figura 19).

Variable (n)	Eventos <sup>117</sup> ; n	Censurados <sup>118</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>119</sup>
<b>Muestra inicial</b>				
<b>Espuito (113)</b>	62	51 (41)	48 (25-73)	0,36
<b>Otras (22)<sup>120</sup></b>	12	10 (46)	31 (26-61)	

<sup>117</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>118</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento

<sup>119</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

Variable (n)	Eventos <sup>117</sup> ; n	Censurados <sup>118</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>119</sup>
<b>Baciloscopia</b>				
Negativa (36)	24	12 (33)	22 (10-31)	< 0,01
Positiva <sup>121</sup> (99)	55	49 (50)	52 (34-78)	
<b>Resistencias</b>				
No (117)	64	53 (45)	47 (25-72)	0,48
Sí (15)	8	7 (47)	48 (29-63)	
<b>TTD</b>				
> 7 días (57)	36	21 (37)	31 (20-52)	< 0,01
≤ 7 días (73)	34	39 (53)	52 (35-79)	

Tabla 30. TTN y su relación con diferentes características microbiológicas.

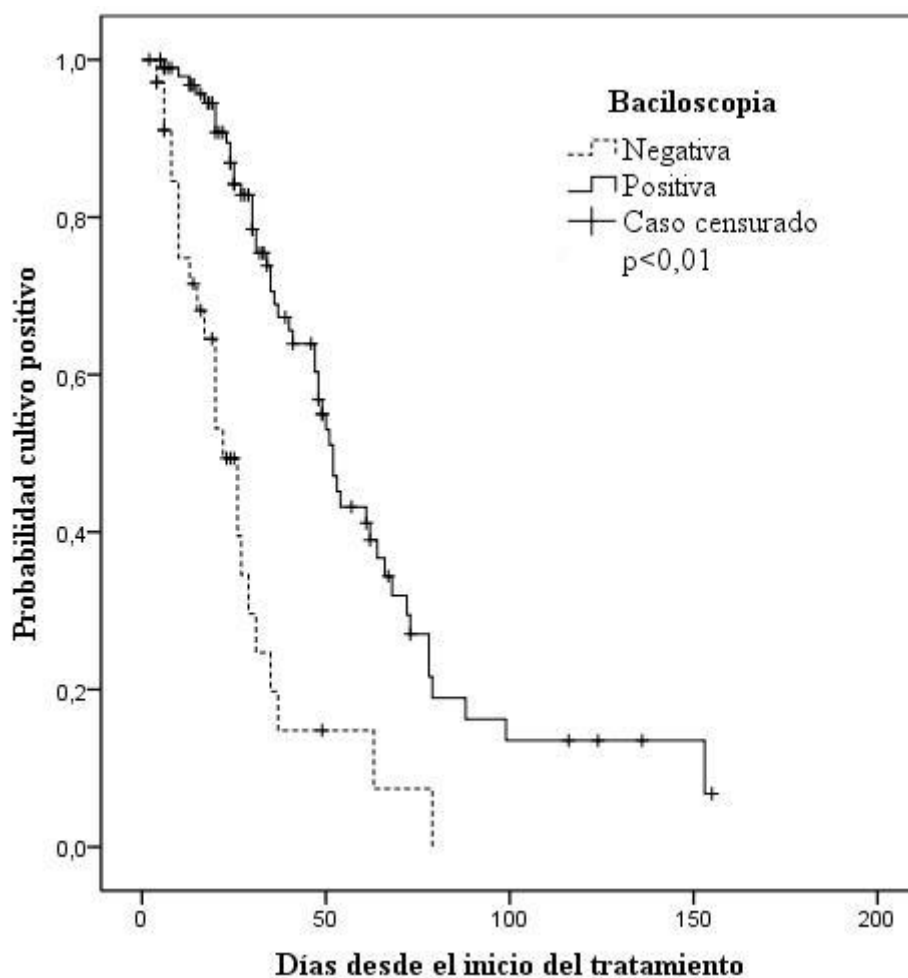


Figura 18. TTN y su relación con el resultado de la baciloscopia.

<sup>120</sup> La mayor parte de estas muestras son ABA/LBA, pero incluye 3 casos que no corresponde a exudado respiratorio: biopsia pleural (x1), orina (x1) y absceso (x1).

<sup>121</sup> Incluye los casos con baciloscopia positiva desde el principio (n=84) y los que presentaron baciloscopia positiva a lo largo del seguimiento (n=15).

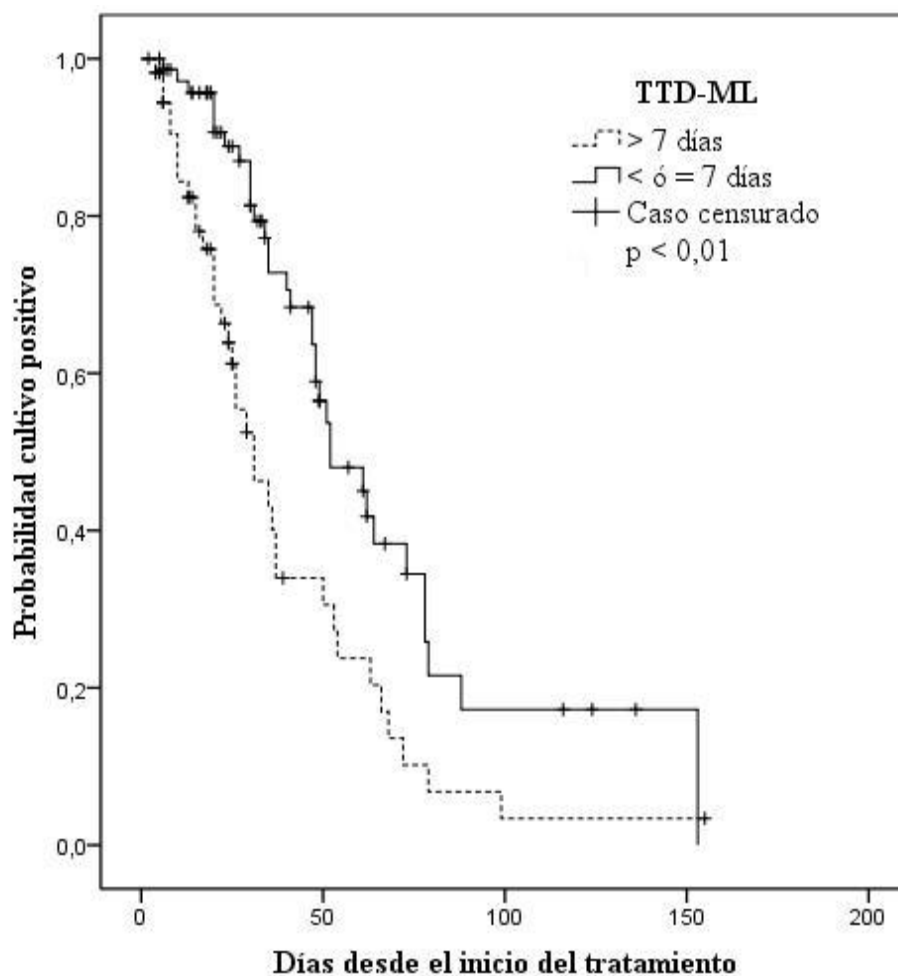


Figura 19. TTN y su relación con el tiempo hasta la detección en medio líquido (TTD).

#### Tratamiento antituberculoso

En la tabla 31 se esquematiza la relación entre diferentes características del tratamiento antituberculoso y el TTN. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre las variables exploradas.

Variable (n)	Eventos <sup>122</sup> ; n	Censurados <sup>123</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>124</sup>
<b>Pauta inicial</b>				
<b>RHZE (99)</b>	55	44 (44)	49 (24-68)	0,69
<b>RHZ (9)</b>	4	5 (56)	51 (26-51)	
<b>Otras (27)</b>	15	12 (44)	35 (30-99)	
<b>Quinolonas pauta inicial</b>				
<b>No (108)</b>	59	49 (45)	49 (24-68)	0,40
<b>Sí (27)</b>	15	12 (44)	35 (30-99)	
<b>Toxicidad</b>				

<sup>122</sup> Casos en los que se demostró cultivo negativo al final del seguimiento.

<sup>123</sup> Casos en los que no se demostró cultivo negativo al final del seguimiento.

<sup>124</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.



Variable (n)	Eventos <sup>122</sup> ; n	Censurados <sup>123</sup> ; n (%)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>124</sup>
No (102)	54	48 (47)	41 (26-66)	0,79
Sí (33)	20	13 (39)	48 (20-72)	
<b>Interrupciones</b>				0,46
No	61	51 (46)	47 (26-64)	
Sí	13	8 (38)	51 (20-88)	

Tabla 31. TTN y su relación con diferentes características del tratamiento antituberculoso.

#### Resumen del análisis bivariado

En la tabla 32 se exponen de forma resumida las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa (o próxima a ella) con el TTN en el análisis bivariado (test log Rank). Las variables que se asociaron de forma significativa ( $p < 0,05$ ) fueron:

- i. Duración de los síntomas. Una mayor duración de los síntomas hasta el diagnóstico ( $\leq 30$  vs.  $> 30$  días) se asoció con un mayor TTN.
- ii. Presencia de disnea. Ésta se asoció con un mayor TTN.
- iii. Pérdida autoreferida de peso. Ésta se asoció con un mayor TTN.
- iv. Antecedentes de tuberculosis activa. Tener una historia previa de tuberculosis activa se asoció con mayor TTN.
- v. Índice de masa corporal. Los pacientes con normopeso o infrapeso tuvieron un TTN mayor que los que presentaban sobrepeso u obesidad.
- vi. Recuento de neutrófilos. La presencia de neutrofilia (recuento de neutrófilos  $> 7.500$  células/ $\mu$ L) se asoció con un mayor TTN.
- vii. Recuento de plaquetas. La presencia de trombocitosis (recuento  $> 350.000$  plaquetas/ $\mu$ L) se asoció con un mayor TTN.
- viii. Existencia de cavitaciones. La presencia de cavitaciones (en la radiografía simple o en la TAC) se asoció un mayor TTN.
- ix. Afectación bilateral. La afectación de ambos pulmones en la radiografía simple se asoció un mayor TTN.
- x. Presencia de tractos fibrosos y/o de paquipleuritis. La presencia de estas alteraciones en la radiografía simple o en la TAC se asoció un mayor TTN.
- xi. La baciloscopia positiva. La presencia de BAAR en la baciloscopia, de la muestra inicial o bien de alguna de las muestras posteriores al inicio del tratamiento, se asoció con un mayor TTN.

xii. TTD. La asociación con el TTD fue inversa, de manera que TTD mayor de 7 días se asoció con un menor TTN.

Para las siguientes variables no se cumplió el criterio de significación estadística (error  $\alpha < 0,05$ ) en el análisis bivariado, pero mostraron una asociación próxima a la significación ( $0,05 \geq p < 0,1$ ):

- i. Indigencia (p=0,09)
- ii. Consumo excesivo de etanol (p=0,07)
- iii. Astenia (p=0,06)
- iv. Concentración de PCR (p=0,05). La elevación de PCR (> 30mg/l) se asoció con mayor TTN.
- v. Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (p=0,06)

Variable (n)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>125</sup>
<b>Indigencia</b>		
No (114)	41 (26-68)	0,09
Sí (21)	54 (35-88)	
<b>Etanol excesivo</b>		
No (98)	36 (22-61)	0,07
Sí (34)	63 (37-78)	
<b>Duración de los síntomas</b>		
≤ 30 días (52)	29 (20-52)	< 0,01
> 30 días (77)	52 (31-78)	
<b>Disnea</b>		
No (98)	37 (25-62)	< 0,01
Sí (37)	78 (31-153)	
<b>Pérdida de peso</b>		
No (46)	31 (17-52)	< 0,01
Sí (88)	52 (31-78)	
<b>Astenia</b>		
No (48)	47 (20-64)	0,06
Sí (83)	49 (30-78)	
<b>Antecedentes de TB</b>		
No (113)	40 (66-24)	0,01
Sí (22)	88 (31-88)	
<b>IMC<sup>126</sup></b>		
Infrapeso / Normopeso (110)	49 (27-73)	0,03
Sobrepeso / Obesidad (22)	29 (15-48)	
<b>Neutrofilia<sup>127</sup></b>		
No (83)	34 (24-62)	< 0,01
Sí (49)	53 (48-79)	
<b>Plaquetas</b>		

<sup>125</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank.

<sup>126</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se han agrupado las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

<sup>127</sup> Recuento de neutrófilos mayor de 7.500 células/μl.

Variable (n)	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>125</sup>
≤ 350.000/μl (58)	36 (25-63)	0,04
> 350.000/μl (74)	50 (30-78)	
<b>PCR</b> <sup>128</sup>		0,05
≤ 30mg/dl (31)	27 (20-48)	
> 30mg/dl (80)	48 (30-68)	
<b>Filtrado glomerular (MDRD-4)</b> <sup>129</sup>		0,06
≥ 90ml/kg/min (92)	49 (27-78)	
< 90ml/kg/min (42)	41 (22-63)	
<b>Cavitaciones</b>		< 0,01
No (47)	30 (15-50)	
Sí (88)	52 (31-78)	
<b>Extensión</b>		< 0,01
Sin lesiones / Unilateral (47)	31 (20-63)	
Bilateral (88)	50 (31-78)	
<b>Tractos fibrosos y/o paquipleuritis</b>		< 0,01
No (38)	27 (10-53)	
Sí (93)	50 (31-78)	
<b>Baciloscopia</b>		< 0,01
Negativa (36)	22 (10-31)	
Positiva <sup>130</sup> (99)	52 (34-78)	
<b>TTD</b>		< 0,01
> 7 días (57)	31 (20-52)	
≤ 7 días (73)	52 (35-79)	

Tabla 32. Resumen del análisis univariante de los factores que influyen en el TTN<sup>131</sup>.

Para las variables de la tabla 33 no se encontró asociación estadísticamente significativa ni próxima a la significación.

<b>Características demográficas</b>	<b>Características clínicas</b>
Edad Sexo Servicio de seguimiento Inmigración Prisión previa Lugar de residencia Ingreso hospitalario	Tos Expectoración Hemoptisis Dolor costal Síntomas respiratorios Fiebre
<b>Antecedentes personales</b>	<b>Datos de laboratorio</b>
Tabaquismo Otras drogas Diabetes	Hemoglobina (anemia) Leucocitos (≤ vs. > 11.500cel/μl) Linfocitos (≤ vs. > 1.300cel/μl)

<sup>128</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable es del 18% (n=24)

<sup>129</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

<sup>130</sup> Incluye los casos con baciloscopia positiva desde el principio (n=84) y los que presentaron baciloscopia positiva a lo largo del seguimiento (n=15).

<sup>131</sup> Incluye las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa o cercana a la significación (p < 0,10).

Patología pulmonar Infección por el VIH Infección por el VHC Comorbilidad Tratamiento antibiótico previo Tratamiento con quinolonas previo	Monocitos ( $\leq$ vs. $>$ 900cel/ $\mu$ l) CPT ( $<$ vs. $\geq$ 150mg/dl) Triglicéridos ( $<$ vs. $\geq$ 150mg/dl) Creatinina ( $\leq$ vs. $>$ 1mg/dl) Proteínas totales ( $<$ vs. $\geq$ 6mg/dl)
<b>Características microbiológicas</b> Muestra (esputo vs. otras) Presencia de resistencias	<b>Tratamiento empleado</b> Pauta inicial usada (RHZE vs. RHZ) Uso de quinolonas Toxicidad Interrupciones

Tabla 33. Resumen de las variables para las que NO se encontró asociación estadísticamente significativa (ni asociación próxima a la significación) con el TTN en los análisis bivariados.

### Análisis multivariante

#### *Análisis multivariante con datos completos*

Todas las variables asociadas de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) o con asociación próxima a la significación ( $0,5 \leq p < 0,10$ ) con el TTN en el análisis bivariado se incluyeron en un modelo de regresión de Cox (tabla 34). Según ese modelo (modelo 1), se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor TTN las siguientes variables<sup>132</sup>:

- i. La presencia de disnea ( $p < 0,01$ ).
- ii. El resultado positivo de la baciloscopia ( $p = 0,04$ ).
- iii. La presencia de infrapeso o peso normal ( $p < 0,02$ ).
- iv. La presencia de neutrofilia ( $p = 0,04$ )

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>133</sup>	HR <sup>134</sup> (IC 95%)	p <sup>135</sup>
<b>Indigencia</b>				
No (114)	41 (26-68)	0,09	1	0,71
Sí (21)	54 (35-88)		0,8 (0,3-2,5)	
<b>Etanol excesivo</b>				
No (98)	36 (22-61)	0,07	1	0,10
Sí (34)	63 (37-78)		0,5 (0,2-1,1)	
<b>Duración de los síntomas</b>				

<sup>132</sup> La pérdida autoreferida de peso quedó en el límite de la significación ( $p = 0,05$ ).

<sup>133</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank (bivariado)

<sup>134</sup> En la interpretación de la *Hazard Ratio* ténganse en cuenta las siguientes consideraciones: El valor nulo es 1 (igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo), una HR  $>$  1 indica más riesgo de producción del evento (en nuestro caso la "negativización") en el grupo que la presenta y una HR  $<$  1 supone un menor riesgo en el grupo que la presenta (es decir mayor, TTN).

<sup>135</sup> Regresión de Cox (multivariante)

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>133</sup>	HR <sup>134</sup> (IC 95%)	p <sup>135</sup>
≤ 30 días (52)	29 (20-52)	< 0,01	1	0,09
> 30 días (77)	52 (31-78)		0,5 (0,2-1,1)	
<b>Disnea</b>				
No (98)	37 (25-62)	< 0,01	1	<0,01
Sí (37)	78 (31-153)		0,2 (0,1-0,6)	
<b>Pérdida de peso</b>				
No (46)	31 (17-52)	< 0,01	1	0,05
Sí (88)	52 (31-78)		0,4 (0,1-1,0)	
<b>Astenia</b>				
No (48)	47 (20-64)	0,06	1	0,13
Sí (83)	49 (30-78)		2,3 (0,8-7,0)	
<b>Antecedentes de TB</b>				
No (113)	40 (66-24)	0,01	1	0,75
Sí (22)	88 (31-88)		0,8 (0,3-2,4)	
<b>IMC<sup>136</sup></b>				
≥ 25 kg/m <sup>2</sup> (22)	29 (15-48)	0,03	1	0,02
< 25 kg/m <sup>2</sup> (110)	49 (27-73)		0,3 (0,1-0,8)	
<b>Neutrófilos</b>				
≤ 7.500/μl (83)	34 (24-62)	< 0,01	1	0,04
> 7.500/μl (49)	53 (48-79)		0,4 (0,1-1,0)	
<b>Plaquetas</b>				
≤ 350.000/μl (58)	36 (25-63)	0,04	1	0,16
> 350.000/μl (74)	50 (30-78)		1,8 (0,8-4,2)	
<b>PCR<sup>137</sup></b>				
≤ 30mg/dl (31)	27 (20-48)	0,05	1	0,10
> 30mg/dl (80)	48 (30-68)		0,5 (0,2-1,2)	
<b>Filtrado glomerular (MDRD-4)<sup>138</sup></b>				
≥ 90ml/kg/min (92)	49 (27-78)	0,06	1	1,0
< 90ml/kg/min (42)	41 (22-63)		1,0 (0,4-2,3)	
<b>Cavitaciones</b>				
No (47)	30 (15-50)	< 0,01	1	0,67
Sí (88)	52 (31-78)		0,8 (0,3-2,1)	
<b>Extensión</b>				
Sin lesiones / Unilateral (47)	31 (20-63)	< 0,01	1	0,20
Bilateral (88)	50 (31-78)		2,1 (0,7-6,1)	
<b>Tractos fibrosos y/o paquipleuritis</b>				

<sup>136</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se agruparon las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

<sup>137</sup> El porcentaje de valores perdidos para esta variable era del 18% (n=24)

<sup>138</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>133</sup>	HR <sup>134</sup> (IC 95%)	p <sup>135</sup>
<b>No (38)</b>	27 (10-53)	< 0,01	1	0,33
<b>Sí (93)</b>	50 (31-78)		0,6 (0,3-1,6)	
<b>Baciloscopia</b>				
<b>Negativa (36)</b>	22 (10-31)	< 0,01	1	0,04
<b>Positiva<sup>139</sup> (99)</b>	52 (34-78)		0,3 (0,1-1,0)	
<b>TTD</b>				
<b>&gt; 7 días (57)</b>	31 (20-52)	< 0,01	1	0,82
<b>≤ 7 días (73)</b>	52 (35-79)		1,1 (0,4-3,2)	

Tabla 34. Análisis multivariante de los factores asociados con el TTN<sup>140</sup> (modelo 1).

Seguidamente se construyó un segundo modelo por simplificación del anterior (modelo 2) mediante un proceso de selección de las variables independientes "hacia atrás" en base al peor valor de "p" encontrado en cada paso hasta que en el modelo quedaron sólo las variables independientes con significación estadística  $-p < 0,05-$  (tabla 35) que eran:

- i. La presencia de disnea ( $p=0,01$ ).
- ii. El resultado de la baciloscopia ( $<0,01$ ).
- iii. La presencia de neutrofilia ( $p=0,01$ ).
- iv. La duración de los síntomas  $>30$  días ( $p=0,04$ ).
- v. El consumo excesivo de etanol ( $p=0,01$ ).

Todas ellas asociadas con un mayor tiempo hasta la "negativización".

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>141</sup>	HR <sup>142</sup> (IC 95%)	p <sup>143</sup>
<b>Etanol excesivo</b>				
<b>No (98)</b>	36 (22-61)	0,07	1	0,01
<b>Sí (34)</b>	63 (37-78)		0,5 (0,3-0,8)	
<b>Duración de los síntomas</b>				
<b>≤ 30 días (52)</b>	29 (20-52)	< 0,01	1	0,04
<b>&gt; 30 días (77)</b>	52 (31-78)		0,6 (0,3-1,0)	
<b>Disnea</b>				

<sup>139</sup> Incluye los casos con baciloscopia positiva desde el principio ( $n=84$ ) y los que presentaron baciloscopia positiva a lo largo del seguimiento ( $n=15$ ).

<sup>140</sup> En este modelo se incluyeron todas las variables con valor "p"  $< 0,10$  en el análisis bivariado. Datos originales.

<sup>141</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank (bivariado)

<sup>142</sup> En la interpretación de la *Hazard Ratio* ténganse en cuenta las siguientes consideraciones: El valor nulo es 1 (igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo), una HR  $> 1$  indica más riesgo de producción del evento (en nuestro caso la "negativización") en el grupo que la presenta y una HR  $< 1$  supone un menor riesgo en el grupo que la presenta (es decir mayor, TTN).

<sup>143</sup> Regresión de Cox (multivariante)

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>141</sup>	HR <sup>142</sup> (IC 95%)	p <sup>143</sup>
<b>No (98)</b>	37 (25-62)	< 0,01	1	0,01
<b>Sí (37)</b>	78 (31-153)		0,4 (0,2-0,8)	
<b>Neutrófilos</b>		< 0,01	1	0,01
≤ 7.500/μl (83)	34 (24-62)		0,4 (0,2-0,8)	
> 7.500/μl (49)	53 (48-79)			
<b>Baciloscopia</b>		< 0,01	1	<0,01
Negativa (36)	22 (10-31)		0,3 (0,2-0,5)	
Positiva <sup>144</sup> (99)	52 (34-78)			

Tabla 35. Análisis multivariante de los factores asociados con el TTN<sup>145</sup> (modelo 2).

Debido a la presencia de datos faltantes para alguna de las variables, en el modelo 1 (tabla 34), 45 casos de los 135 disponibles (33%) fueron excluidos de dicho análisis. En el modelo 2 (tabla 35) 15 casos de los 135 (9%) fueron excluidos.

Se exploró la posible colinealidad e interacción entre las variables independientes incluidas en los modelos:

- i. Al estudiar la asociación entre las variables "baciloscopia" y "cavitaciones" se observó que el 91% de los pacientes con cavitaciones eran bacilíferos y, a su vez, el 81% de los pacientes bacilíferos presentaban cavitaciones (tabla 36). Por ello se estudió la posible interacción entre las variables "baciloscopia" y "cavitaciones". Para ello, en primer lugar, se incluyó en el modelo 2 la variable "cavitaciones" y el término de interacción "cavitaciones x baciloscopia" no siendo estadísticamente significativa. En segundo lugar se exploró la fuerza de la asociación entre el TTN y la baciloscopia positiva baciloscopia en función de la presencia o ausencia de cavernas. La HR global era de 0,3 (IC 95%: 0,2-0,5), para los pacientes con cavernas era de 0,2 (IC 95%: 0,1-0,6) y para aquellos sin cavernas era de 0,5 (IC 95%: 0,5-1,1). Por otro lado se observó que los resultados del modelo 2 eran similares al sustituir la variable "baciloscopia positiva" por la variable "cavitaciones" ([ANEXO 7](#)).
- ii. Mediante pruebas de Chi<sup>2</sup> se estudió la asociación de la variables "disnea" y la variable "duración de los síntomas" sin encontrar relaciones estadísticamente significativas entre ellas.
- iii. Sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de disnea y la

<sup>144</sup> Incluye los casos con baciloscopia positiva desde el principio (n=84) y los que presentaron baciloscopia positiva a lo largo del seguimiento (n=15).

<sup>145</sup> Las variables predictoras fueron seleccionadas "hacia atrás" a partir del modelo anterior (modelo 1). Las variables se fueron retirando en los pasos sucesivos hasta quedar con variables cuya significación estadística era <0,05. Datos originales.

extensión del patrón radiológico en la prueba Chi-cuadrado<sup>146</sup> pero no se apreció una distorsión significativa de los modelos multivariantes al conmutar estas dos variables o al excluirlas selectivamente que sugiriera colinealidad.

- iv. No se encontró asociación entre la presencia de cavernas y la duración de los síntomas mediante pruebas de Chi<sup>2</sup> o U de Mann-Whitney (considerando la segunda como cuantitativa).
- v. Mediante la prueba de Chi<sup>2</sup> se encontró una asociación próxima a la significación (p=0,08) entre las factores “duración prolongada de los síntomas” y “baciloscopia”, de forma que el 79% de los pacientes con duración prolongada tenían una baciloscopia positiva. Considerada la duración como variable continua la prueba U de Mann-Whitney arrojó un resultado estadísticamente significativo (p=0,04). Se exploró posteriormente el término de interacción entre ambas añadido al modelo 2 sin que fuera estadísticamente significativo (p=0,72).

		Baciloscopia		Total
		Positiva	Negativa	
Cavernas	Sí	80	8	88
	No	19	28	47
Total		99	36	135

Tabla 36. Asociación entre las variables “baciloscopia” y “cavernas” en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio del TTN.

#### *Análisis multivariante con datos imputados*

Para confirmar los resultados encontrados en los análisis multivariantes con datos originales evitando la pérdida de casos en el modelo de regresión asociada con datos faltantes, se construyó un modelo de regresión logística binaria usando datos imputados (modelo 1\_imp). El proceso de imputación fue similar al expuesto en la [Sección 5 > Factores asociados con el tiempo hasta la detección > Análisis multivariante con datos imputados](#). En el modelo se incluyeron como variables independientes todas aquellas variables que en los análisis univariantes con datos originales habían mostrado una asociación estadísticamente significativa con el TTN o próxima a la significación (valor de p < 0,1 en la prueba de Log rango), es decir, incluía las mismas variables usadas en el modelo 1. El resultado fue que todas las variables incluidas en el modelo, salvo la situación de indigencia, la PCR previa ( $\leq 30$  vs.  $> 30$ mg/l), la

<sup>146</sup> El 89% de los pacientes con disnea tenían afectación bilateral, pero solo el 38% de los que tenían afectación bilateral presentaban disnea (p<0,01).



presencia de cavitaciones y el TTD ( $\leq 7$  vs.  $>7$  días) mostraron asociación estadísticamente significativa con el TTN tras controlar por el resto de variables. La presencia de astenia, la trombocitosis y la afectación bilateral, que en el análisis bivariado se asociaban (de forma significativa o próxima a la significación) con mayor TTN, en el modelo 1\_imp se asociaron con menor TTN, es decir, al controlar por otras variables, el sentido de la asociación cambió. Esa tendencia se observaba en el modelo 1, pero la asociación no era estadísticamente significativa.

Variable (n)	HR <sup>147</sup> (IC 95%)	p <sup>148</sup>
<b>Indigencia</b>		
No (2280)	1	0,09
Sí (420)	0,9 (0,7-1,0)	
<b>Etanol excesivo</b>		
No (1.982)	1	<0,01
Sí (706)	0,5 (0,4-0,69)	
<b>Duración de los síntomas</b>		
$\leq 30$ días (1.040)	1	<0,01
$> 30$ días (1.540)	0,6 (0,5-0,6)	
<b>Disnea</b>		
No (1.960)	1	<0,01
Sí (740)	0,4 (0,4-0,5)	
<b>Astenia</b>		
No (970)	1	<0,01
Sí (1.729)	1,9 (1,6-2,3)	
<b>Pérdida de peso</b>		
No (920)	1	<0,01
Sí (1.780)	0,5 (0,4-0,6)	
<b>Antecedentes de TB</b>		
No (2.260)	1	0,55
Sí (440)	0,4 (0,3-0,5)	
<b>IMC<sup>149</sup></b>		
$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (459)	1	<0,01
$< 25$ kg/ m <sup>2</sup> (2.241)	0,6 (0,6-0,7)	
<b>Neutrófilos</b>		
$\leq 7.500/\mu\text{l}$ (1.698)	1	<0,01
$> 7.500/\mu\text{l}$ (1.002)	0,6 (0,5-0,7)	
<b>Plaquetas</b>		
$\leq 350.000/\mu\text{l}$ (1.160)	1	<0,01 <sup>150</sup>
$> 350.000/\mu\text{l}$ (1.480)	1,3 (1,1-1,5)	
<b>PCR</b>		

<sup>147</sup> En la interpretación de la *Hazard Ratio* ténganse en cuenta las siguientes consideraciones: El valor nulo es 1 (igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo), una HR  $> 1$  indica más riesgo de producción del evento (en nuestro caso la "negativización") en el grupo que la presenta y una HR  $< 1$  supone un menor riesgo en el grupo que la presenta (es decir mayor, TTN).

<sup>148</sup> Regresión de Cox

<sup>149</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso:  $< 18,5$ ; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad:  $\geq 30$ .

<sup>150</sup> Nótese que en este modelo, la trombocitosis se asoció con un menor TTN (al contrario de lo que ocurría en el análisis bivariado).

Variable (n)	HR <sup>147</sup> (IC 95%)	p <sup>148</sup>
≤ 30mg/dl (749)	1	0,50
> 30mg/dl (1.952)	1,0 (0,8-1,1)	
<b>Filtrado glomerular (MDRD-4)<sup>151</sup></b>		
≥ 90ml/kg/min (1.840)	1	<0,01
< 90ml/kg/min (840)	0,8 (0,7-0,9)	
<b>Cavitaciones</b>		
No (940)	1	0,36
Sí (1.760)	0,9 (0,8-1,1)	
<b>Extensión</b>		
Sin lesiones / Unilateral (940)	1	<0,01
Bilateral (1760)	1,4 (1,2-1,7)	
<b>Tractos fibrosos y/o paquipleuritis</b>		
No (785)	1	<0,01
Sí (1911)	0,6 (0,5-0,6)	
<b>Baciloscopia</b>		
Negativa (720)	1	<0,01
Positiva (1980)	0,3 (0,3-0,4)	
<b>TTD</b>		
> 7 días (1193)	1	0,20
≤ 7 días (1507)	1,1 (1,0-1,3)	

Tabla 37. Análisis multivariante de los factores asociados con el TTN usando datos imputados (modelo 1\_imp).

#### Resumen del análisis de los factores asociados con TTN

Los resultados de los análisis realizados usando datos originales indicaban que, tras ajustar por otras variables, el consumo excesivo de etanol, la duración prolongada de los síntomas (> 30 días), la presencia de disnea, el IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, la presencia de neutrofilia (>7.500 neutrófilos/μl) y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor TTN.

Estos resultados fueron confirmadas en un modelo de regresión de Cox llevado a cabo a partir de un conjunto de datos imputados (imputación múltiple) construido con el objeto de sortear el efecto de los datos perdidos. Ese modelo sugería que otros factores también podían influir en el TTN: asociadas con un mayor TTN la reactivación, la pérdida de peso, el filtrado glomerular alterado (< 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis; asociadas con un menor TTN la presencia de astenia, la trombocitosis y la afectación bilateral.

Existía una fuerte asociación entre las variables predictoras “baciloscopia” y “cavernas” y su efecto era, en parte, superponible.

<sup>151</sup> La ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) utiliza para la estimación del filtrado glomerular cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

En la tabla 38 se esquematizan los resultados de los diferentes análisis realizados en la búsqueda de asociaciones entre diferentes variables y el TTN, se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado presentaron una asociación estadísticamente significativa o próxima a la significación ( $p < 0,1$ ).

Variable	Univariante	Multivariante		
		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 1_imp
Indigencia (no vs. sí)				
Consumo excesivo etanol (no vs. sí)				
Reactivación (vs. Inicial)				
Duración síntomas ( $\leq 30$ días vs. $> 30$ días)				
Disnea (no vs. sí)				
Pérdida de peso (no vs. sí)				
Astenia (no vs. sí)				
IMC ( $< 25$ kg/m <sup>2</sup> vs. $\geq 25$ Kg/m <sup>2</sup> )				
Neutrofilia (no vs. sí)				
Trombocitosis (no vs. sí)				
PCR ( $\leq 30$ mg/l vs. $> 30$ mg/l)				
Filtrado glomerular ( $\geq 90$ vs. $< 90$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				
Cavitaciones (no vs. sí)				
Paquipleuritis y/o fibrosis (no vs. sí)				
Extensión radiológica (unilateral vs. bilateral)				
Baciloscopia (positiva vs. negativa)				
TTD ( $\geq 7$ días vs. $< 7$ días)				

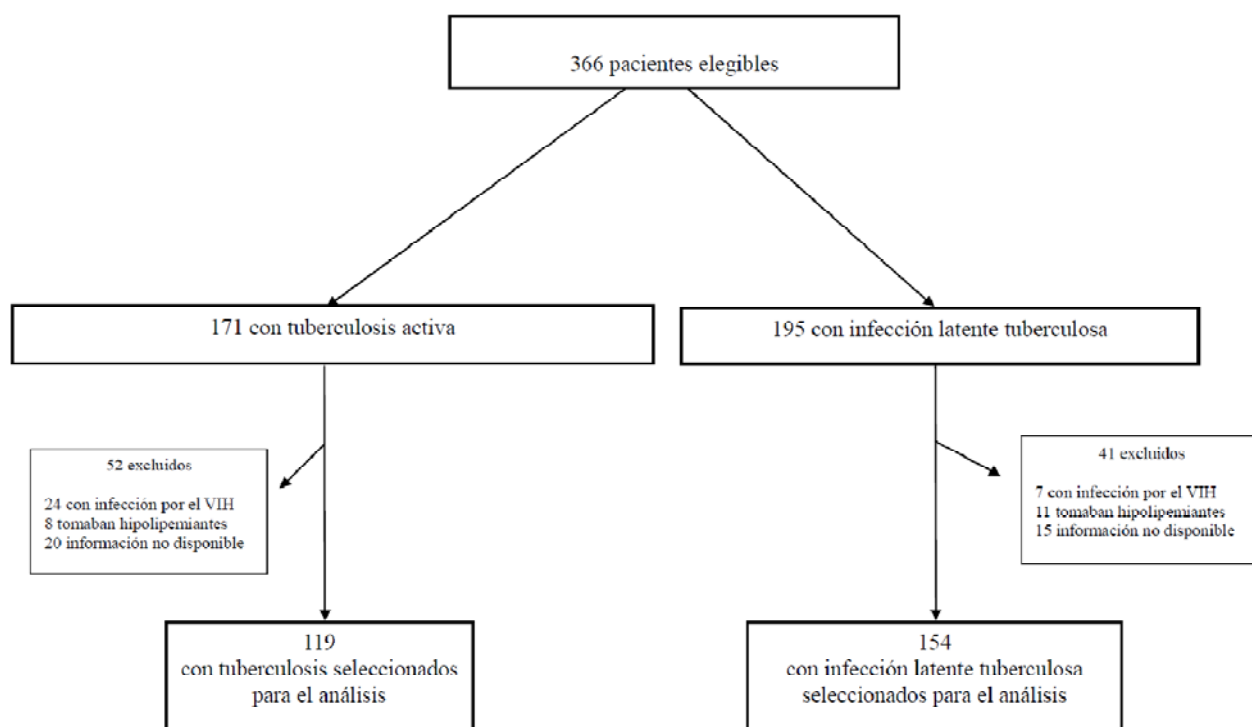
Tabla 38. Resumen del análisis multivariante de los factores asociados con el TTN: Resultado de los diferentes análisis realizados<sup>152</sup>.

<sup>152</sup> De izquierda a derecha las columnas reflejan el análisis bivariado, un modelo multivariante con datos completos usando todas las variables que se asociaron con un valor de  $p < 0,1$  en el análisis bivariado (modelo 1), un modelo multivariante con datos originales con selección de variables hacia atrás a partir del anterior (modelo 2) y finalmente un modelo multivariante usando datos imputados y que incluía las mismas variables que el modelo 1 (modelo 1\_imp). Aparecen sombreadas las variables para las cuales la asociación era estadísticamente significativa (error  $\alpha < 0,05$ ).

## **5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2**

### **5.2.1. Características basales de la cohorte**

En el periodo de estudio se identificaron 366 pacientes como elegibles<sup>153</sup>: 171 diagnosticados de tuberculosis activa y 195 diagnosticados de infección latente tuberculosa; 93 de ellos tenían algún criterio de exclusión (52 en el grupo de TB y 41 en el grupo de ILT) quedando, finalmente, 273 pacientes incluidos (119 y 154 respectivamente). El proceso de selección de pacientes para el estudio 2 se esquematiza en la figura 20.



*Figura 20. Algoritmo de selección de pacientes para el estudio 2.*

Entre los pacientes con TB, 103 (87%) tenían solo afectación pulmonar, 5 (4%) tenían afectado un órgano extrapulmonar, 10 (8%) tenían afectación de  $\geq 2$  localizaciones no contiguas sin afectación miliar en la radiografía de tórax y 1 (1%) tenía tuberculosis miliar.

La mayoría de los pacientes con ILT fueron contactos de personas con TB pulmonar, aunque 45 pacientes fueron diagnosticados de ILT como resultado del cribado previo al inicio de tratamiento inmunosupresor con agentes biológicos para enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria

<sup>153</sup> En este apartado se exponen las características basales de la cohorte retrospectiva de pacientes con infección tuberculosa (TB e ILT) incluidos en el estudio 2. Las características de la cohorte del estudio 1 han expuesto anteriormente en un apartado específico.

intestinal o psoriasis.

Las características basales de la cohorte se resumen en la tabla 39. Hubo varias diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con TB y aquellos con ILT: el sexo masculino, el tabaquismo y el abuso de alcohol fueron más frecuentes en el grupo de TB. Hubo diferencias en la clasificación pronóstica de McCabe, no obstante la mayoría de pacientes en ambos grupos tenían una expectativa de vida superior a 5 años (84 vs 96%). Los pacientes con TB tuvieron un IMC más bajo. Con respecto a los datos analíticos analizados los pacientes con TB tuvieron un recuento mayor de plaquetas y de leucocitos (específicamente neutrófilos y monocitos) pero con recuento inferior de linfocitos. La concentración media de CPT fue de 153mg/dl en los individuos con TB y de 191mg/dl en los pacientes con ILT (figura 21). La información con respecto a los niveles de proteína C reactiva fue limitada: sólo el 79% de los pacientes con TB tenían disponible este dato (media 58mg/l).

Variable	Todos (n= 273)	TB (n=119)	ILT (n=154)	p
<b>Edad (años); media ±DE</b>	46±15	44±17	47±15	0.06
<b>Sexo femenino; n (%)</b>	124 (45)	34 (29)	90 (58)	<0.01
<b>Diabetes; n (%)</b>	23 (8)	12 (10)	11 (7)	0.39
<b>Tabaquismo; n (%)</b>	107 (39)	59 (50)	48 (31)	<0.01
<b>Abuso de alcohol (&gt;40g/día); n (%)</b>	38 (14)	30 (25)	8 (5)	<0.01
<b>Pronóstico (Índice de McCabe)</b>				
<b>No fatal; n (%)</b>	248 (91)	100 (84)	148 (96)	
<b>Últimamente fatal; n (%)</b>	21 (8)	17 (14)	4 (3)	<0.01
<b>Rápidamente fatal; n (%)</b>	4 (2)	2 (2)	2 (1)	
<b>IMC; media±DE</b>	25±6	22±4	27±6	<0.01
<b>IMC agrupado<sup>154</sup></b>				
<b>Bajo peso; n (%)</b>	38 (14)	30 (25)	8 (5)	
<b>Normal; n (%)</b>	123 (45)	65 (55)	58 (38)	<0.01
<b>Sobrepeso; n (%)</b>	73 (27)	20 (17)	53 (34)	
<b>Obesidad; n (%)</b>	39 (14)	4(3)	35 (23)	
<b>Leucocitos totales (x10<sup>3</sup> cel./µl); media±DE</b>	8.5±3.1	9.5±3.4	7.7±2,7	<0.01
<b>Neutrófilos (x10<sup>3</sup> cel./µl); media±DE</b>	5.7±3.7	6.6±3.1	5.0±4.0	<0.01
<b>Linfocitos (x10<sup>3</sup> cel./µl); media±DE</b>	1.9±1.1	1.8±1.5	2.0±0.7	<0.01
<b>Monocitos (x10<sup>2</sup> cel./µl); media±DE</b>	6.4±3.5	6.5±2.7	5.5±3.1	<0.01
<b>Plaquetas (x10<sup>6</sup>/µl); media±DE</b>	347±0.2	370±0.2	273±0.8	<0.01
<b>Colesterol plasmático total (mg/dl); media ±DE</b>	161±44	153±43	191±39	<0.01
<b>Proteínas plasmáticas (g/dl); media±DE</b>	7.1±1	7.2±1	7.3±0.5	0.68
<b>Proteína C reactiva (mg/l); media±DE</b>	44±47	58±1 <sup>155</sup>	-	-

<sup>154</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se han agrupado las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

<sup>155</sup> Sólo disponible en el 79% de los pacientes con TB.

Tabla 39. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio 2 estratificados según el tipo de infección (TB vs. ILT).

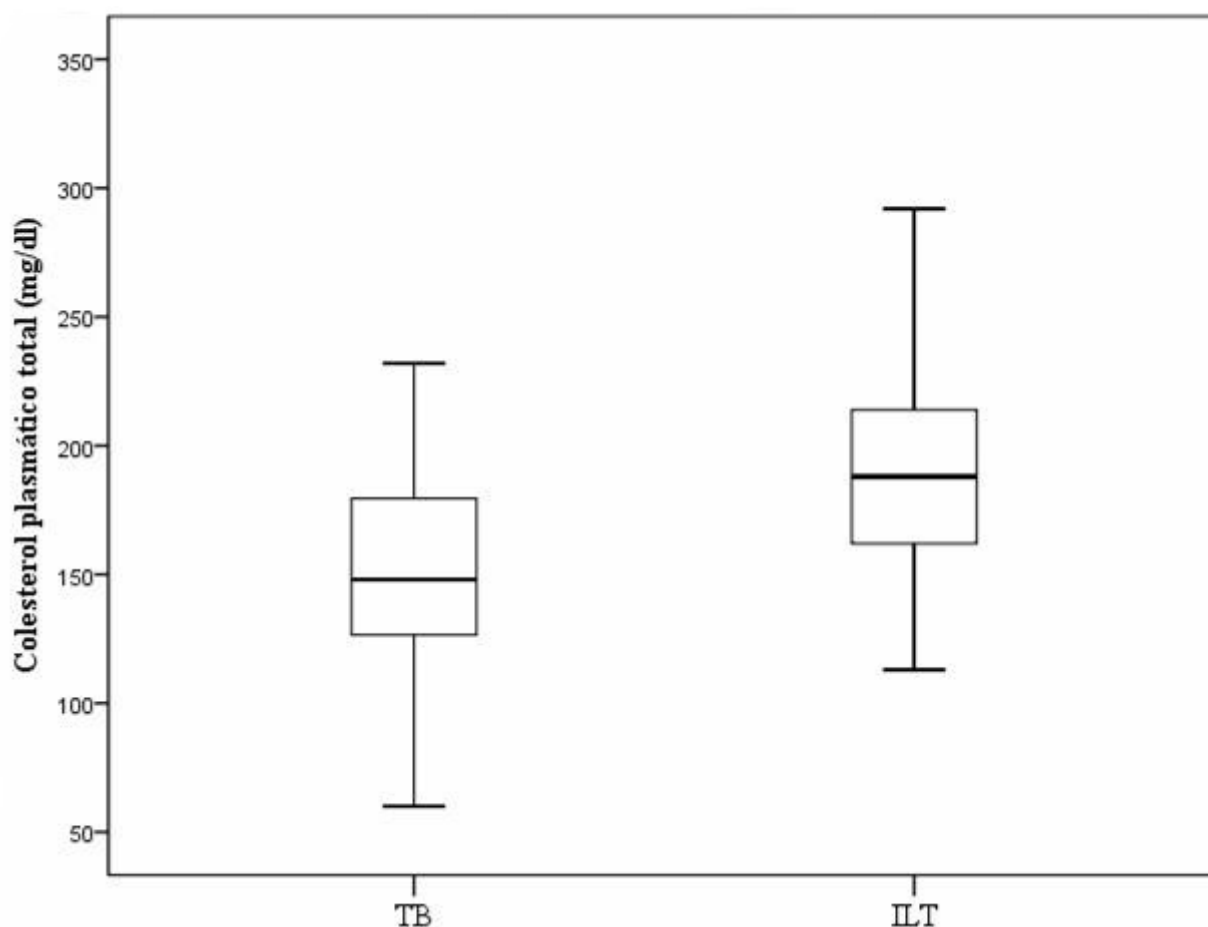


Figura 21. Gráfico de caja y bigotes que muestra la concentración de CPT en función del tipo de infección (TB vs. ILT).

En el grupo de pacientes con ILT, comparamos los contactos de pacientes con TB con aquellos detectados tras el cribado previo al inicio de tratamiento con inmunosupresores. Los últimos tenían más edad y mayor recuento de leucocitos (particularmente de monocitos); sin embargo, no hubo diferencias en el IMC (por grupos), los niveles de CPT ni otras variables analizadas (tabla 40).

Variable	ILT tras contacto con enfermos (n=109)	ILT cribado biológicos (n=45)	<i>p</i>
Edad (años); media±DE	46±16	51±11	0.04
Sexo femenino; <i>n</i> (%)	69 (63)	21 (47)	0.06
Diabetes; <i>n</i> (%)	6(6)	5 (11)	0.22
Tabaquismo; <i>n</i> (%)	38 (35)	10 (22)	0.12
Abuso de alcohol (>40g/day); <i>n</i> (%)	6 (6)	2 (4)	0.57
Pronóstico (índice de McCabe)			

Variable	ILT tras contacto con enfermos (n=109)	ILT cribado biológicos (n=45)	p
No fatal	103 (95)	45 (100)	0.28
Últimamente fatal	4(4)	0	
Rápidamente fatal	2 (2)	0	
<b>IMC agrupado<sup>156</sup></b>			0.66
Bajo peso; n (%)	7 (6)	1 (2)	
Normal; n (%)	42 (39)	16 (36)	
Sobrepeso; n (%)	34 (34)	16 (36)	
Obesidad; n (%)	23 (21)	12 (27)	
Leucocitos totales (x10 <sup>3</sup> cell/μl); media±DE	7.3±2.7	8.5±2.5	<0.01
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> cell/μl); media±DE	5.0±4.5	5.1±2.1	0.06
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> cell/μl); media±DE	1.9±0.7	2.2±0.9	0.15
Monocitos (x10 <sup>2</sup> cell/μl); media±DE	5.1±2.1	6.5±4.4	0.02
Plaquetas (x10 <sup>6</sup> /μl); mean	266±0.7	293±1.0	0.12
Colesterol plasmático total (mg/dl); media±DE	191±41	190±35	0.87
Proteínas plasmáticas totales; media±DE	7.3±0.5	7.3±0.5	0.37

Tabla 40. Características basales de los pacientes con ILT de acuerdo con su procedencia (contactos de pacientes con TB o en estudio para iniciar fármacos biológicos).

### 5.2.2. Análisis bivariado de los factores asociados con los niveles de colesterol

En las tablas 41 y 42 se muestra la asociación entre las concentraciones de CPT y las características clínicas y analíticas en la cohorte. Las variables asociadas de forma estadísticamente significativa fueron: el tipo de infección (TB vs. ILT), edad, sexo, consumo abusivo de etanol, IMC y el recuento de leucocitos (neutrófilos y linfocitos). Los resultados fueron similares cuando el análisis se llevó a cabo excluyendo a los pacientes con ILT que iban a recibir inmunoterapia biológica. En el grupo de pacientes con TB hubo una correlación negativa entre la concentración de PCR y el CPT.

	CPT medio; mg/dl (95% CI)	Valor de p
<b>Tipo de infección</b>		
TB	153 (146–161)	< 0,01
ILT	191 (185–197)	
<b>Sexo</b>		
Mujer	186 (179–194)	< 0,01

<sup>156</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se han agrupado las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

	<b>CPT medio; mg/dl (95% CI)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Hombre</b>	165 (158–172)	
<b>Diabetes</b>		
<b>Sí</b>	164 (143–184)	0,23
<b>No</b>	176 (170-181)	
<b>Tabaquismo</b>		
<b>Sí</b>	170 (160–179)	0,07
<b>No</b>	178 (171–184)	
<b>Abuso de alcohol (&gt;40g/day)</b>		
<b>Sí</b>	160 (145–175)	0,03
<b>No</b>	177 (172–183)	
<b>Pronóstico (Índice de McCabe)</b>		
<b>No fatal</b>	175 (170–181)	0,52
<b>Últimamente o rápidamente</b>	169 (143–195)	
<b>IMC agrupado<sup>157</sup></b>		
<b>Bajo peso</b>	146 (132–160)	< 0,01
<b>Normal</b>	169 (160–177)	
<b>Sobrepeso</b>	191 (182–200)	
<b>Obesidad</b>	191 (180–201)	

Tabla 41. Niveles de colesterol en función de varias características cualitativas.

	<b>Correlación de Pearson<sup>158</sup></b>	<b>Valor de p</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,3	< 0,01
<b>Edad (años)</b>	0,3	< 0,01
<b>Leucocitos totales (celulas/μl)</b>	(-) 0,1	0,03
<b>Neutrófilos (células/μl)</b>	(-) 0,1	0,02
<b>Linfocitos (células/μl)</b>	0,2	< 0,01
<b>Monocitos (células/μl)</b>	0,1	0,18
<b>Plaquetas (elementos/μl)</b>	(-) 0,1	0,19
<b>Proteínas plasmáticas totales (g/dl)</b>	< (-) 0,1	0,65
<b>Proteína C reactiva (mg/l)</b>	(-) 0,3 <sup>159</sup>	< 0,01

Tabla 42. Niveles de colesterol en función de varias características cuantitativas.

### **5.2.3. Análisis multivariante de los factores asociados con los niveles de colesterol**

Se construyó un modelo de regresión lineal usando como predictoras todas las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con el CPT en el análisis bivariado (es decir edad, sexo, tipo de infección, IMC, tabaquismo, abuso de etanol y recuento de neutrófilos y linfocitos) así como la interacción entre el IMC y el tipo de infección (tabla 42). El tipo de infección, el IMC, la edad y sexo

<sup>157</sup> Clasificación del peso según el IMC. Infrapeso: < 18,5; normopeso: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: ≥30. En esta tabla se han agrupado las categorías sobrepeso y obesidad porque que en esta última sólo había 6 pacientes.

<sup>158</sup> El signo negativo delante del coeficiente de correlación indica que la asociación es inversa.

<sup>159</sup> Solo disponible para pacientes con tuberculosis activa.



siguieron manteniendo la asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con los niveles de CPT. El término de interacción (tipo de infección \* IMC) también fue estadísticamente significativo.

Variable	$\beta^{160}$	IC 95%		Valor de $p$
		2.5%	97.5%	
<b>Edad (por cada año que aumenta)</b>	0,6	0,3	1,0	<0,01
<b>Abuso de alcohol (sí vs. no)</b>	(-) 1,1	(-) 16,1	14,0	0,89
<b>IMC (por cada <math>1\text{kg}/\text{m}^2</math> que aumenta)</b>	3,5	1,7	5,3	<0,01
<b>Tipo de infección (TB vs. ILT)</b>	(-) 108,7	(-) 158,5	(-) 58,8	<0,01
<b>Interacción IMS*tipo de infección</b>	(-) 3,6	(-) 5,7	(-) 1,6	<0,01
<b>Linfocitos (por cada célula/<math>\mu\text{l}</math> que aumenta)</b>	$5 \cdot 10^{-3}$	(-) $2 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$	0,17
<b>Neutrófilos (por cada célula/<math>\mu\text{l}</math> que aumenta)</b>	(-) $1 \cdot 10^{-5}$	(-) $1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	0,99
<b>Sexo (hombre vs. mujer)</b>	(-) 13,5	(-) 23,6	(-) 3,3	0,01
<b>Tabaquismo (sí vs. no)</b>	2,3	(-) 8,2	12,8	0,67

Tabla 43. Análisis multivariante de los factores asociados con el CPT.

También llevamos a cabo un análisis estratificado de los niveles de CPT en función del IMC (tabla 44): la diferencia persistió en el subgrupo de pacientes con infrapeso (136mg/dl vs. 184mg/dl;  $p < 0,01$ ) y peso normal (150mg/dl vs. 189mg/dl;  $p < 0,01$ ); sin encontrar diferencias en el subgrupo de pacientes con sobrepeso y obesidad.

	TB	ILT	Valor de $p$
Infrapeso	136	184	<0,01
Peso normal	150	189	<0,01
Sobrepeso / Obesidad	183	193	0,28

Tabla 44. Análisis estratificado de los niveles de CPT en pacientes con TB vs. ILT en función del IMC (agrupado en 3 categorías).

<sup>160</sup> El signo negativo delante del coeficiente  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.



## SECCIÓN 6. DISCUSIÓN

## **6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO 1**

### **6.1.1. Sobre las características de la cohorte**

En este trabajo se han expuesto las características de una cohorte de pacientes con tuberculosis en una zona de incidencia media-baja. En general los datos eran similares a lo que se conoce sobre tuberculosis en nuestro entorno (ISCIII, 2014), pero algunos aspectos merecen ser destacados.

El porcentaje de inmigrantes era similar a lo descrito para el conjunto de España: 24% en nuestro caso vs. 29% para el conjunto del país en 2014 (ISCIII, 2014). La mayoría de inmigrantes procedían de Sudamérica (9% del total de casos) seguido de Rumanía (7% del total de casos). Rumanía aportó el 25% del total de casos de tuberculosis en todo el Espacio Económico Europeo (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017; ISCIII, 2014).

El porcentaje de coinfección TB-VIH fue superior a lo descrito: 15% (n=30) de los casos. A nivel mundial en 2015 la coinfección fue del 11% y en España el 5%<sup>161</sup> en 2014 (ISCIII, 2014; World Health Organization, 2016).

Algo más de un tercio de los pacientes con tuberculosis pulmonar tenían baciloscopia negativa (n = 71; 38%). Esto es similar a lo descrito en la literatura y lo descrito en la comunidad autónoma de Andalucía para 2016 donde el 39% de los casos de tuberculosis pulmonar tenían baciloscopia negativa (Colebunders & Bastian, 2000; Mase et al., 2007; Sistema Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, 2016). Estos casos tienen especial interés porque son más difíciles de diagnosticar y, al contrario de lo que suele pensar, también juegan un papel en la transmisión de la enfermedad, de hecho se les atribuye entre un 10% y un 20% de los casos incidentes de tuberculosis activa (Behr et al., 1999; Colebunders & Bastian, 2000; Hernández-Garduño et al., 2004).

El porcentaje de resistencias a algún fármaco de primera línea fue del 11% (n=23) en la cohorte global (tuberculosis de cualquier localización en adultos). El porcentaje de realización de pruebas de sensibilidad fue bueno, siguiendo las recomendaciones internacionales (World Health Organization, 2016), aunque no se pudo realizar antibiograma en 5 casos (2,5%). Sólo 3 cepas (1,5%) fueron considerados como MDR (resistencia a rifampicina e isoniacida) lo que supone un porcentaje ligeramente inferior a la media nacional y europea situadas en 2% y 4,1% respectivamente (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017; ISCIII, 2014). Cinco cepas presentaban resistencia a más de un fármaco de primera línea (rifampicina, isoniacida, pirazinamida, etambutol o estreptomycin) pero no cumplían el criterio de multiresistencia. Otras 15 cepas presentaron monoresistencia a algún fármaco de primera línea. No hubo ningún caso de tuberculosis

---

<sup>161</sup> Siete por ciento si se tenía en cuenta solo los casos de los que se tenía información.

extremadamente resistente. A la vista de los datos epidemiológicos disponibles nuestra tasa de resistencias (multirresistencias, monoresistencias y otras resistencias) fue algo inferior a la media mundial y de países occidentales (Báez-Saldaña et al., 2016; Jenkins, Zignol, & Cohen, 2011; World Health Organization, 2016). A pesar de que está descrito en la literatura que la presencia de multirresistencia o monoresistencia a los fármacos de primera línea se asocia con tasas de tratamiento satisfactorio más bajas que las encontradas en pacientes con tuberculosis sensible (Báez-Saldaña et al., 2016; Cegielski et al., 2016; Villegas et al., 2016; Yee, Menzies, & Brassard, 2012), en nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en la tasa de tratamiento satisfactorio (curación o tratamiento completo) en pacientes con resistencia a alguno de los fármacos de primera línea (81% en el grupo de pacientes con tuberculosis sensible vs. 78% entre los pacientes con tuberculosis resistente;  $p=0,25$ ).

El porcentaje de tratamiento satisfactorio (curación y tratamiento completo) fue bueno (84%) muy próximo a lo que el ECDC considera como “alta tasa de tratamiento satisfactorio” establecida en  $>85\%$ . Estaba ligeramente por encima de la media nacional en 2014, que fue 81%, y muy por encima de la media del Espacio Económico Europeo en 2015, que fue 72% (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017; ISCIII, 2014). De forma paralela al desarrollo de este trabajo se puso en marcha un programa de tratamiento supervisado que probablemente influyó en la proporción de tratamiento satisfactorio (Núñez M. et al., 2012).

En general, podemos afirmar que las características basales de nuestra cohorte de pacientes con tuberculosis eran similares a las de nuestro entorno. Sin embargo, cuando las comparamos con las cohortes de pacientes descritas en los estudios en los que se analizaban los factores asociados con el TTD y con el TTN sí había diferencias, las principales fueron:

- i. El porcentaje de pacientes con infección por el VIH que osciló entre el 0 y el 59% (Kanda et al., 2015; Telzak et al., 1997a).
- ii. El porcentaje de casos con baciloscopia positiva al inicio era diferente. De hecho en la mayoría de los estudios sólo se incluían pacientes con baciloscopia positiva.
- iii. El servicio o el lugar donde se realizaba la atención de los pacientes fue variable. Algunas de las publicaciones se limitaba a pacientes que fueron atendidos en servicios concretos como por ejemplo servicios de enfermedades infecciosas o de patología respiratoria (Fortún et al., 2007; Gullón et al., 2009). En otros se hacía referencia a programas de tratamiento directamente observado (Fitzwater et al., 2010; Parikh et al., 2012).
- iv. En las cohortes de los estudios revisados con frecuencia se excluyeron los casos con

seguimiento incompleto.

### **6.1.2. Sobre los factores que influyen en el TTD**

#### **Comentario sobre los resultados hallados**

Como era de esperar, en nuestro estudio encontramos que la presencia de cavitaciones y de abundantes BAAR en la baciloscopia de esputo estaba asociada con un mayor TTN. Estos hallazgos concuerdan con otros publicados previamente (Hesseling et al., 2010; Olaru et al., 2014; O'Shea et al., 2014b).

Sin embargo, uno de los hallazgos más interesantes fue el hecho de que el tratamiento previo con quinolonas prolongase el TTD. Las quinolonas, solas o en combinación, son fármacos de amplio espectro recomendadas por muchas guías y autores como tratamiento de primera línea de la neumonía comunitaria bacteriana por la buena actividad que presentan frente a los patógenos que con más frecuencia causan esta infección (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, etc) y por su buen perfil farmacocinético (Mandell et al., 2007; Woodhead et al., 2011). Además, estos fármacos tienen una excelente actividad frente a *M.tuberculosis* complex y, de hecho, se usan cada vez más, especialmente cuando alguno de los fármacos antituberculosos de primera línea no se puede usar (Gillespie et al., 2014, p.; Sterling, 2016; WHO, 2016; Ziganshina & Squire, 2008). Es por ello que hace algunos años surgió la preocupación sobre la influencia de las fluorquinolonas en pacientes con tuberculosis inicialmente inadvertida que se presentaban con neumonía, especialmente en países pobres y cuando se trataba de tuberculosis no bacilífera (Grossman, Hsueh, Gillespie, & Blasi, 2014; Singh, 2007; Sterling, 2004). Varios estudios previos habían puesto de manifiesto que el uso de quinolonas, para tratar supuestas neumonías bacterianas en pacientes con tuberculosis pulmonar inadvertida, retrasaba el diagnóstico de la tuberculosis y el inicio del tratamiento (Dooley, Golub, Goes, Merz, & Sterling, 2002; Yoon et al., 2005). También se ha implicado con el desarrollo de resistencias (Chen, Lu, Lin, Lin, & Chen, 2011). La mayoría de los estudios fueron retrospectivos, con tamaño muestral pequeño y limitaciones metodológicas (Abiad, 2002; Chen et al., 2011). El retraso en el diagnóstico y en el tratamiento se atribuyó, en parte, a la mejoría clínica tras el inicio del tratamiento con quinolonas. En general el retraso diagnóstico y terapéutico se atribuyó a la tardanza en realizar pruebas diagnósticas específicas para tuberculosis. Sólo en uno de ellos se evaluó el alargamiento del TTD como causa del retraso del tratamiento, pero las diferencias encontradas en el TTD entre pacientes que habían recibido quinolonas y los que no (15 vs. 12 días) no fueron estadísticamente significativas  $-p=0,11-$  (Dooley et al., 2002). Otro estudio analizó si el tratamiento previo con quinolonas (en el año previo)

estaba asociado con el diagnóstico de tuberculosis con cultivos negativos sin encontrar asociación (Gaba et al., 2007). En un estudio se argumentó que el retraso terapéutico no estaba asociado con el uso de quinolonas sino de cualquier antibiótico (M. Wang et al., 2011). En nuestro estudio no encontramos ninguna diferencia en el TTD en pacientes que habían tomado algún antibiótico en los 30 días previos con respecto a los que no habían tomado antibióticos. Por tanto, el efecto del tratamiento con quinolonas no ha sido estudiado previamente lo suficiente. Nosotros encontramos una diferencia en el TTD medio de 2 días (9 vs.11) mayor en los que habían recibido quinolonas en el mes previo a la toma de la muestra; aunque el retraso diagnóstico-terapéutico no fue estudiado es obvio que la prolongación del TTD contribuye a ello. Alternativamente se estudió la duración de los síntomas en ambos grupos sin encontrar diferencia (90 vs. 91 días,  $p=0,93$ ), si bien, hay que tener en cuenta que no esta variable no es sinónimo de retraso diagnóstico.

#### Limitaciones y medidas tomadas para minimizarlas

Por su naturaleza puramente observacional, los datos faltantes fueron una de las limitaciones de este trabajo. En general, los porcentajes de observaciones perdidas eran bajos (<10%) y no afectaban de manera relevante a la variable resultado principal (el TTD) donde sólo hubo 6% de observaciones perdidas, ni a las variables independientes principales. El efecto de los datos perdidos era más intenso en el modelo 1 de regresión lineal múltiple al sumarse el efecto negativo de todas las variables incluidas con datos faltantes. De hecho en ese modelo 53 casos fueron excluidos del análisis. Puesto que en el modelo 2, el número de variables incluidas como predictoras era menor, también fue menor el número de casos excluidos (10 casos excluidos en el modelo 2). Adicionalmente para comprobar los resultados obtenidos en el modelo 1 evitando el efecto de los datos perdidos se llevó a cabo el mismo análisis usando un nuevo conjunto de datos obtenido mediante imputación múltiple (modelo 1\_imp) y encontramos que todas las variables que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa con el TTD en el modelo 1 lo estaban en el modelo 1\_imp.

Los modelos multivariantes construidos eran poco predictivos con  $R^2$  bajos, lo que indicaba que con las variables incluidas sólo se explicaba una parte de la variabilidad. Eso deja la puerta abierta para nuevos estudios. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio sólo se tuvieron en cuenta factores propios del huésped, sin tener en cuenta factores de la micobacteria que han demostrado afectar a otros aspectos del cultivo (Click, Winston, Oeltmann, Moonan, & Mac Kenzie, 2013; Visser et al., 2012).

#### **6.1.3. Sobre los factores que influyen en el TTN**

## Comentarios sobre los resultados hallados

Los resultados de los análisis multivariantes realizados a partir de los datos originales indicaban que varias variables estaban asociadas con el TTN de forma significativa. El antecedente de consumo excesivo de etanol, la duración prolongada de los síntomas (>30 días) en el momento del diagnóstico, la presencia de disnea, la presencia de neutrofilia (>7.500 neutrófilos/ $\mu$ l) y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron con un mayor TTN; por el contrario la presencia de sobrepeso u obesidad se asoció con un menor TTN. El efecto de las tres primeras variables (disnea, neutrofilia y baciloscopia) fue significativo en los dos modelos multivariantes con datos originales presentados. El efecto de las tres últimas (duración de los síntomas, etilismo y peso) sólo fue significativo en uno de los dos modelos con datos originales presentados. Todas ellas habían mostrado una asociación significativa en los análisis univariantes y en el modelo multivariante realizado a partir de datos imputados lo que indica que el tamaño muestral probablemente influía en el poder estadístico para encontrar asociaciones significativas.

El tamaño muestral de nuestro estudio estaba por encima de la mediana del tamaño muestral de los estudios revisados en los que se abordaba esta misma cuestión. Pero la comparación de nuestros resultados con los publicados anteriormente ([ANEXO 1](#)) está limitada por varios motivos. Por un lado las características de los casos son diferentes, puesto que en la mayoría de estudios publicados con anterioridad sólo se incluía a pacientes con baciloscopia positiva, mientras que en nuestra serie el 27% (n=36) de los casos tenían baciloscopia negativa. Otras diferencias afectaban a variables como el porcentaje de infección por el VIH (no todos los estudios revisados incluían a estos pacientes), el grado de seguimiento (en algunos estudios se excluyó a pacientes con seguimiento incompleto), servicio de seguimiento, el porcentaje de tabaquismo (varios de los estudios estaban limitados a fumadores) o la presencia de resistencias (algunos trabajos excluyeron a los pacientes con monorresistencias). En segundo lugar, otro de los factores que limitan la comparación de nuestros resultados con los publicados en la literatura es que la forma de estudiar la variable resultado principal asociada con el tiempo hasta la "negativización" fue diferente. En la mayoría de estudios se analizó como variable cualitativa expresada como porcentajes de conversión en un tiempo fijo sobre la que se aplicaron análisis tipo Chi-cuadrado o T-Student (y sus equivalentes no paramétricos) o bien análisis de la varianza. Sólo una minoría de los estudios analizados usó métodos de supervivencia (Horne et al., 2010; Kanda et al., 2015; J.-Y. Wang et al., 2009). La aplicación de este tipo de análisis permite estudiar no solo la ocurrencia del evento ("negativización"), sino que también estudia el tiempo que ha tardado en producirse y además permite incorporar a los casos con seguimiento incompleto (datos censurado) o en los que el evento no llega a demostrarse (Martínez-



González, Alonso, & López Fidalgo, 2008).

Como era de esperar la presencia de una baciloscopia positiva se asoció con un mayor TTN. Este hallazgo está en la línea de lo publicado hasta el momento. En la mayoría de los trabajos analizados y resumidos en el [ANEXO 1](#) se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de bacterias en la baciloscopia y el TTN o la tasa de conversión en un tiempo determinado (Fortún et al., 2007; Hatsuda et al., 2015; Horne et al., 2010; Kanda et al., 2015; Parikh et al., 2012; J.-Y. Wang et al., 2009); pero esta asociación no se observó en todos los estudios (Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009; Visser et al., 2012) o bien dependía de la forma en que se cuantificó la baciloscopia (Fitzwater et al., 2010).

Salvo excepciones (Kanda et al., 2015; Olaru et al., 2014) la presencia de cavernas fue un factor asociado de forma estadísticamente significativa con el TTN tras ajustar por otras variables incluyendo la concentración de bacterias en la baciloscopia (Fortún et al., 2007; Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009; Horne et al., 2010; Nakamura et al., 2014; J.-Y. Wang et al., 2009). No se exploró la posible colinealidad y/o interacciones entre esta variable y otras variables en la mayoría de esos estudios y hay que tener en cuenta que casi todos incluían a pacientes con baciloscopia positiva. Aunque en los modelos multivariantes realizados por nosotros no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cavitaciones y la variable resultado, probablemente se debió a la interferencia con otros cofactores, en particular con la variable "baciloscopia". Las dos variables estaban estrechamente asociadas entre sí, de forma que el 91% de los pacientes con cavitaciones eran bacilíferos y, a su vez, el 81% de los pacientes bacilíferos presentaban cavitaciones. Se observó que mostraban un cierto grado de interacción y de colinealidad. De hecho, cuando en el modelo 2 se sustituyó la variable "baciloscopia" por "cavernas" los resultados fueron similares y por otro lado, aunque el término de interacción "baciloscopia x cavitaciones" no fue estadísticamente significativo, se observó que la fuerza de asociación (HR) de la variable "baciloscopia" y el "TTN" se veía modificado en función de la presencia o ausencia de cavitaciones. Por todo ello, a pesar de la falta de asociación en los modelos multivariantes, tal vez la hubo, pero se veía muy influida por otras variables, en particular por el resultado (positivo o negativo) de la baciloscopia.

Sobre la relación entre la presencia de disnea y el TTN no hay, hasta donde sabemos, nada publicado con anterioridad. Desconocemos el mecanismo exacto de esta asociación. Exploramos si esta variable se asociaba con otras como la duración de los síntomas o la presencia de cavernas sin encontrar relaciones estadísticamente significativas (datos no aportados). Sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de disnea y la extensión del patrón

radiológico en la prueba Chi-cuadrado<sup>162</sup> pero no se apreció una distorsión significativa de los modelos multivariantes al conmutar estas dos variables o al excluirlas selectivamente que sugiriera colinealidad.

El recuento de neutrófilos fue el único parámetro de la analítica sanguínea que presentó asociación estadísticamente significativa con el TTN en los estudios multivariantes usando datos originales. Sólo en dos trabajos previos de los analizados se había estudiado la influencia del recuento de leucocitos y neutrófilos en el TTN: en uno no se encontró asociación estadísticamente significativa (J.-Y. Wang et al., 2009), en otro, un recuento de leucocitos alto (>7.650 células/ $\mu$ l) se asoció con mayor TTN (Hatsuda et al., 2015).

En varios trabajos previos se encontró una asociación entre el consumo abusivo de etanol y el TTN (Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009; M. Wang et al., 2011), si bien, sólo en uno el efecto se mantuvo al controlar por otras variables (Nijenbandring de Boer et al., 2014). Aunque se exploró, en otro estudio limitado a fumadores, no se encontró asociación entre ambas variables (Horne et al., 2010). En alguno de esos trabajos previos se había sugerido que el cumplimiento terapéutico en alcohólicos podría ser bajo. No disponemos de datos sobre el grado de cumplimiento terapéutico, pero sí acerca de las interrupciones y no encontramos asociación entre ambas variables.

La duración prolongada de los síntomas como factor de influencia en el TTN se estudió anteriormente en tres de los trabajos analizados, todos ellos españoles (Fortún et al., 2007; Gullón Blanco et al., 2007; Gullón et al., 2009), aunque sólo en uno el efecto se mantuvo en el análisis multivariante (Fortún et al., 2007). Analizamos la relación de esta variable con otras variables dependientes como el resultado de la baciloscopia o la presencia de cavernas, observando que había asociación con la primera aunque el término de interacción no era significativo.

Los déficits nutricionales y la pérdida de peso, que con frecuencia están presentes en pacientes con tuberculosis, han sido asociados con un peor pronóstico de la tuberculosis (H.-J. Kim et al., 2010; Pednekar et al., 2008; Schwenk & Macallan, 2000) y específicamente el IMC bajo ha sido asociado con un mayor TTN y peor tasa de "negativización" en un tiempo dado (Hatsuda et al., 2015; Nijenbandring de Boer et al., 2014; Putri et al., 2014), si bien no en todos los trabajos publicados se ha descrito esa asociación (Caetano Mota et al., 2012; Hesseling et al., 2010). Nuestros resultados apuntaban, de acuerdo con los hallazgos mayoritarios, a que tener sobrepeso u obesidad (vs. normopeso o infrapeso) se asociaba con un menor TTN (HR 3,1; IC 95%: 1,2-7,6).

---

<sup>162</sup> El 89% de los pacientes con disnea tenían afectación bilateral, pero solo el 38% de los que tenían afectación bilateral presentaban disnea ( $p < 0,01$ ).

Estudiamos si existía asociación entre el tiempo hasta la detección del cultivo en medio líquido (TTD) y el TTN. En el análisis univariante observamos que los pacientes con TTD corto al diagnóstico ( $\leq 7$  días) presentaban posteriormente un mayor TTN (52 vs. 31 días,  $p < 0,01$ ) que aquellos pacientes con TTD prolongado ( $< 7$  días). Resultados similares han sido descritos en la literatura con tasas de conversión del cultivo a los dos meses de tratamiento más bajas entre los que tuvieron un TTD corto ese efecto se mantuvo al controlar por el sexo y la extensión de la afectación radiológica (Hesseling et al., 2010). En nuestro estudio, sin embargo, la asociación se diluyó al controlar por otras variables (incluida la extensión de la afectación radiológica entre otras), con resultados no significativos en ninguno de los modelos multivariantes construidos, de forma que no pudimos demostrar asociación entre ambas variables.

#### Limitaciones y medidas tomadas para minimizarlas

El estudio de los factores asociados con el TTN es un tema que ha llamado la atención de muchos investigadores en los últimos años a la vista del creciente número de publicaciones en los últimos años, especialmente desde 2010 cuando comenzó la recogida prospectiva de casos. A pesar de ello creemos que nuestro trabajo tiene relevancia puesto que la heterogeneidad de las cohortes previas es grande, las variables predictoras eran diferentes, los métodos de análisis estadísticos eran poco homogéneos y los resultados contradictorios en muchos casos. Nuestro trabajo tuvo en cuenta de forma integrada un gran número de variables explicativas referidas a características demográficas, clínicas y datos de laboratorio, entre otras. En nuestro estudio no se estudiaron factores intrínsecos de la bacteria, como el linaje o genotipo, que también podrían influir en el TTN (Click et al., 2013; Visser et al., 2012).

Dado que se trató de un estudio observacional, sin intervención, la periodicidad con la que se tomaron las muestras fue variable. Eso implicó que para un determinado caso la "negativización" "real" y la "negativización" "medida" pudieron ser diferentes. Por eso usaron unos criterios de inclusión para que un determinado paciente pudiera ser incluido en el estudio del TTN, a saber, que se dispusiera de, al menos, una muestra válida para cultivo tras el inicio del tratamiento y que dicha muestra, en caso de ser cultivo negativo, hubiese sido tomada antes de 30 días desde el inicio del tratamiento. Con este criterio se trató de limitar el margen de error entre el evento "real" y el evento "medido", pero fueron excluidos 47 de los 182 casos que iniciaron el tratamiento, pero que no disponían de muestras de control con los criterios prefijados. La ausencia de expectoración fue la responsable de esta falta de muestreo en 25 casos (53%). Probablemente estos casos podrían haber sido incorporados al análisis como "cultivo negativo", pero no se registró la fecha en la que esta condición fue detectada por lo que su incorporación al análisis de supervivencia no fue posible.

Realizamos una comparación de las características básicas de los pacientes excluidos del análisis del TTN con respecto a los incluidos y observamos que no había diferencia en cuanto a sexo, edad, comorbilidad (índice de Charlson), coinfección por el VIH o duración de los síntomas, pero sí eran diferentes en cuanto a la frecuencia de baciloscopia positiva y presencia de cavernas en los estudios radiológicos.

Desde otro punto de vista, en 140 casos de los 189 iniciales se consiguió demostrar la "negativización" del cultivo lo que suponía el 74% de los casos. Esos resultados son similares, o incluso mejores, de lo publicado otros países de baja incidencia (Liu, Shilkret, & Ellis, 1999). Adicionalmente, tras aplicar el criterio de excluir a aquellos casos en los que la "negativización" hubiese sido demostrada más de 30 días después del último cultivo positivo, la conversión se demostró en 120 de los 135 casos restantes (o lo que es lo mismo, 66% de 189 casos), que seguía siendo un dato similar a lo descrito en la literatura (Liu et al., 1999). La falta de constancia de un cultivo negativo quedó solventada en buena medida al aplicar técnicas de supervivencia para el análisis, puesto que de esta forma se analizó a los casos teniendo en cuenta el tiempo en riesgo e incorporando como casos censurados a aquellos en los que, aunque no se comprobó la conversión del cultivo sí disponían de muestras previas positivas.

Otras de las limitaciones que plantea la naturaleza observacional del estudio es la presencia de datos faltantes. Como se comentó más arriba en la discusión de resultados del estudio de los factores asociados con el TTD (Discusión > Discusión de los resultados del estudio 1 > Sobre los factores que influyen en el TTD), el efecto deletéreo era especialmente intenso en los modelos multivariantes, de hecho en el modelo 1 fueron excluidos del análisis 45 casos (33%). En cualquier caso, en el modelo 2, que incluía menos variables, el número de casos excluido era menor (n=15, 9%). Además, el modelo 1 (que incluía a todas las variables que en el análisis univariante habían mostrado una asociación estadísticamente significativa o próxima a la significación) fue realizado nuevamente usando un nuevo conjunto de datos obtenido mediante el método de imputación múltiple. Las asociaciones estadísticamente significativas fueron confirmadas y, además, con este modelo se encontraron nuevas asociaciones.

## **6. 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO 2**

La asociación entre TB y bajos niveles de CPT ya fue mostrada en estudios previos, algunos de los cuales fueron llevados a cabo hace más de 50 años, antes incluso, de que estuviera disponible el tratamiento antibiótico eficaz (Méndez Gil, 1953; Metwally & Hesham, 2012; Pérez-Guzmán et al., 2008). Méndez-Gil en 1953 comparó los niveles de CPT en pacientes con tuberculosis en diferentes estadios de la enfermedad observando que los pacientes con tuberculosis activa tenían niveles más bajos que aquellos con lesiones residuales o inactivas (Méndez Gil, 1953). Más recientemente Pérez-Guzmán y colaboradores encontraron niveles inferiores de CPT en pacientes con TB que en sus contactos estrechos (Pérez-Guzmán et al., 2008).

A diferencia de los estudios previos, este estudio proporcionó información de, al menos, tres factores clave que influyen en los niveles de CPT, a saber, el peso (expresado en forma de IMC), la edad y el sexo; además, también fueron tenidas en cuenta otras variables clínicas y analíticas con influencia en este parámetro (Bakx et al., 2000; Berns et al., 1988; Bonnefoy et al., 2002; Combs et al., 2013; González Madroño et al., 2011). Como era de esperar, en el análisis bivariado se observó que el CPT estaba influido por factores como la edad, el sexo y el IMC; así como por otros factores tales como el abuso de alcohol, el recuento de leucocitos y el recuento de plaquetas. El tipo de infección (TB vs. ILT) estuvo también asociado con el CPT, de forma que los pacientes con enfermedad activa (TB) tuvieron niveles inferiores a los pacientes con infección latente.

Después de llevar a cabo un análisis multivariante, se observó que el IMC, el sexo y la edad fueron factores independientemente asociados con los niveles de CPT; pero lo más interesante, sin embargo, fue observar que el tipo de infección (TB vs. ILT) estaba asociado con los niveles de CPT independientemente de aquellos. Debido a que la pérdida de peso es frecuente en pacientes con TB, llevamos a cabo un análisis estratificado para valorar el efecto del tipo de infección en el CPT de acuerdo con el IMC (por grupos) y se consideró también en el modelo multivariante el término de interacción IMC\*tipo de infección. Los niveles de CPT fueron más bajos en los pacientes con TB (frente a ILT) entre aquellos con peso bajo y peso normal; en el subgrupo de pacientes con sobrepeso y obesidad la tendencia fue similar pero no se alcanzó la significación estadística. Por otro lado, se confirmó la interacción entre el tipo de infección y el IMC en el efecto sobre el CPT lo que sugiere que la asociación inversa entre TB (vs. ILT) y el CPT es progresivamente menor a medida que aumenta el IMC.

Una de las principales limitaciones del estudio proviene del proceso de selección de los sujetos del estudio. El grupo de pacientes con ILT presentaba algunas diferencias estadísticamente significativas

con el grupo de pacientes con TB, por ejemplo, el sexo masculino fue más frecuentes en el grupo de TB y en éste el IMC era más bajo. Un diseño caso-control apareando por variables claves habría evitado este tipo de problemas, pero el tamaño muestral no permitió este diseño. Para mitigar este problema se llevó a cabo un estudio multivariante ajustando el efecto de los factores clave asociados a los niveles de colesterol. Otro aspecto que puede plantear dudas metodológicas es la proveniencia de los pacientes con ILT puesto que cerca de una tercera parte de ellos eran pacientes con enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis o enfermedades reumáticas) en los que se preveía el tratamiento con inmunosupresores biológicos. Nosotros comparamos las características de estos casos con los contactos de pacientes con TB: aquellos tenían más edad y mayor recuento de leucocitos (particularmente de monocitos); sin embargo, no hubo diferencias en los niveles de CPT (la variable resultado principal) ni el IMC (una de las variables independientes más importantes. Al excluir de los análisis a este subgrupo de pacientes con ILT los resultados fueron similares.

Con respecto a la interpretación de nuestros resultados, una cuestión no resuelta es ¿qué vino primero, la hipocolesterolemia o la TB? Se ha hipotetizado que la hipocolesterolemia predispone a la enfermedad (hipocolesterolemia primero), aunque las pruebas que soportan esta hipótesis son muy escasas (Pérez-Guzmán & Vargas, 2006). Por el contrario, en un estudio llevado a cabo en los años cincuenta del siglo pasado se observó que los pacientes con tuberculosis “estabilizada” o residual tenían mayores niveles de colesterol que aquellos con enfermedad activa (Méndez Gil, 1953) y en otro estudio más reciente se observó un ascenso en los niveles de colesterol tras ocho semanas de tratamiento (Metwally & Hesham, 2012) lo que sugiere que el CPT aumenta cuando la enfermedad activa se controla.

Si asumimos que la hipocolesterolemia es una consecuencia (y no una causa) de la tuberculosis, dos mecanismos podrían explicar el fenómeno: en primer lugar que *M.tuberculosis* estuviera consumiendo colesterol durante la infección o, en segundo lugar, que la hipocolesterolemia fuese un efecto secundario inespecífico del estado inflamatorio inducido por la infección. El primer mecanismo podría estar soportado, en parte, por las pruebas del uso de colesterol llevado a cabo por la bacteria durante la infección y por el arsenal enzimático de *M.tuberculosis* para llevar a cabo el metabolismo del mismo (lipólisis) en ausencia de capacidad biosintética (Wipperman et al., 2014). El segundo podría estar asociado a la presencia de hipocolesterolemia que se ha observado en pacientes con sepsis y otros estados críticos (Fraunberger, Pilz, Cremer, Werdan, & Walli, 1998; Wilson, Barletta, & Tyburski, 2003). Desafortunadamente en nuestro trabajo no se pudo estudiar la asociación entre el CPT con marcadores séricos de inflamación como la PCR en toda la cohorte

porque ésta no se mide de forma rutinaria en el manejo de los contactos. A pesar de las limitaciones (la PCR solo estaba disponible en el 79% de los pacientes con TB), se encontró una correlación negativa entre la PCR y los niveles de CPT que podría soportar la hipótesis de que la inflamación causa la hipocolesterolemia.

En la literatura existen algunos artículos de los que se pueden extraer posibles aplicaciones prácticas de éste hallazgo. En primer lugar, el hallazgo podría ser útil como un biomarcador para el diagnóstico y seguimiento de la infección activa puesto que ésta es un área de la enfermedad en la que son necesarios avances con cierta urgencia (Fortún et al., 2014; Whitworth, Aranday-Cortes, & Lalvani, 2013). En segundo lugar, la hipocolesterolemia (y el conocimiento de los mecanismos que subyacen a ella) podría ser de interés para el desarrollo de nuevos fármacos y de nuevas estrategias terapéuticas (Abuhammad, 2016; Ouellet, Johnston, & de Montellano, 2011). En este sentido en un pequeño ensayo clínico, se observó que una dieta rica en colesterol se asoció con una esterilización más rápida en los cultivos de esputo tras el inicio del tratamiento antibiótico en pacientes con tuberculosis pulmonar (Pérez-Guzmán, Vargas, Quiñonez, Bazavilvazo, & Aguilar, 2005). Un hallazgo muy interesante, basado en un modelo murino y en estudios *in vitro* usando células mononucleares sanguíneas humanas, fue que los ratones tratados con estatinas presentaron una reducción de la carga bacteriana en los pulmones tras la infección por *M.tuberculosis* y, de igual forma, las células mononucleares provenientes de pacientes tratados con estatinas eran más resistentes a la infección que las de pacientes sin tratamiento previo (Parihar et al., 2014). El mecanismo de este fenómeno parecía estar relacionado con el efecto inmunomodulador de las estatinas más que por su efecto hipolipemiente. Los resultados de estudios clínicos observacionales realizados a partir de una base de datos poblacional encontraron que el tratamiento crónico con estatinas estaba asociado con una menor incidencia de tuberculosis y que esa asociación era dosis dependiente (M.-Y. Lee et al., 2015; Su et al., 2017).

En conclusión, aunque son necesarios más estudios para aclarar el mecanismo fisiopatológico que subyace a la hipocolesterolemia en pacientes con TB, su significado exacto y el valor pronóstico que tiene, el hallazgo puede servir como base para futuras investigaciones destinadas a mejorar el diagnóstico de la enfermedad (biomarcador) y el desarrollo de nuevas dianas y estrategias terapéuticas.





## SECCIÓN 7. CONCLUSIONES

## **7.1. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1**

### **7.1.1. Conclusiones sobre las características de la cohorte del estudio 1**

- i. En general las características de nuestra cohorte de pacientes con tuberculosis eran similares a las de nuestro entorno: el 24% eran inmigrantes, 15% estaban coinfectados por el VIH, 38% tenían baciloscopia negativa, 11% de los casos tenían resistencia a algún fármaco antituberculoso de primera línea y 84% finalizaron el tratamiento de forma satisfactoria.

### **7.1.2. Conclusiones del estudio de los factores asociados con el tiempo hasta la detección**

- ii. El tratamiento con quinolonas en los 30 días previos se asoció con un mayor TTD.
- iii. El resultado positivo de la baciloscopia y la presencia de cavidades en los estudios radiológicos del tórax se asoció con un menor TTD.
- iv. El análisis multivariante usando datos imputados sugería que otras variables también podían influir en el TTD: se asociaban de forma inversa la diabetes, la infección por el VIH, la presencia de expectoración, la presencia de fiebre, la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis, el recuento de monocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento plaquetario, la concentración de PCR y el filtrado glomerular; se asociaban de forma directa el recuento total de leucocitos y la pérdida de peso.

### **7.1.3. Conclusiones del estudio de los factores asociados con el tiempo hasta la "negativización"**

- v. El consumo excesivo de etanol, la duración prolongada de los síntomas ( $> 30$  días), la presencia de disnea, el IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , la presencia de neutrofilia ( $>7.500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ) y el resultado positivo de la baciloscopia se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor TTN.
- vi. El análisis multivariante usando datos imputados sugería que otras variables también podían influir en el TTN: se asociaban con un mayor TTN la reactivación, la pérdida de peso, el filtrado glomerular alterado ( $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) y la presencia de paquipleuritis y/o fibrosis; se asociaban con un menor TTN la astenia, la trombocitosis, y la afectación bialteral.

## **7.2. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO 2**

- i. Los niveles de colesterol plasmático total eran más bajos en pacientes con tuberculosis activa que en pacientes con infección latente tuberculosa.
- ii. La hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis activa era independientemente de potenciales factores de confusión como la edad, el sexo o el IMC.



## SECCIÓN 8. BIBLIOGRAFÍA





1. Abal, A. T., Jayakrishnan, B., Parwer, S., El Shamy, A., Abahussain, E., & Sharma, P. N. (2005). Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 99(4), 415-420. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.08.016>
2. Abiad, H. (2002). Does the use of fluoroquinolones for the empiric treatment of pneumonia delay initiation of treatment of tuberculosis? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(12), 1572; author reply 1572-1573. <https://doi.org/10.1086/345302>
3. Abuhammad, A. (2016). Cholesterol metabolism: a potential therapeutic target in Mycobacteria. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.13694>
4. Almeida, M. L. D., Barbieri, M. A., Gurgel, R. Q., Abdurrahman, S. T., Baba, U. A., Hart, C. A., ... Cuevas, L. E. (2009). alpha1-acid glycoprotein and alpha1-antitrypsin as early markers of treatment response in patients receiving the intensive phase of tuberculosis therapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(6), 575-580. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.11.024>
5. ATS, & CDC. (2000). Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(4 Pt 1), 1376-1395. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.16141>
6. Báez-Saldaña, R., Delgado-Sánchez, G., García-García, L., Cruz-Hervert, L. P., Montesinos-Castillo, M., Ferreyra-Reyes, L., ... Ponce-de-León, A. (2016). Isoniazid Mono-Resistant Tuberculosis: Impact on Treatment Outcome and Survival of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Mexico 1995-2010. *PloS One*, 11(12), e0168955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168955>
7. Bakx, J. C., van den Hoogen, H. J., Deurenberg, P., van Doremalen, J., & van den Bosch, W. J. (2000). Changes in serum total cholesterol levels over 18 years in a cohort of men and women: The Nijmegen Cohort Study. *Preventive Medicine*, 30(2), 138-145. <https://doi.org/10.1006/pmed.1999.0608>

8. Bark, C. M., Okwera, A., Joloba, M. L., Thiel, B. A., Nakibali, J. G., Debanne, S. M., ... Johnson, J. L. (2011). Time to detection of Mycobacterium tuberculosis as an alternative to quantitative cultures. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 91(3), 257-259. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.01.004>
9. Bark, C. M., Thiel, B. A., & Johnson, J. L. (2012). Pretreatment time to detection of Mycobacterium tuberculosis in liquid culture is associated with relapse after therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(2), 538. <https://doi.org/10.1128/JCM.06193-11>
10. Behr, M. A., Warren, S. A., Salamon, H., Hopewell, P. C., Ponce de Leon, A., Daley, C. L., & Small, P. M. (1999). Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet (London, England)*, 353(9151), 444-449.
11. Berns, M. A., de Vries, J. H., & Katan, M. B. (1988). Determinants of the increase of serum cholesterol with age: a longitudinal study. *International Journal of Epidemiology*, 17(4), 789-796.
12. Bonnefoy, M., Abidi, H., Jauffret, M., Garcia, I., Surrace, J.-P., & Draï, J. (2002). [Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status]. *La Revue De Medecine Interne*, 23(12), 991-998.
13. Caetano Mota, P., Carvalho, A., Valente, I., Braga, R., & Duarte, R. (2012). Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Revista Portuguesa De Pneumologia*, 18(2), 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.12.005>
14. Cegielski, J. P., Kurbatova, E., van der Walt, M., Brand, J., Ershova, J., Tupasi, T., ... Smirnova, T. G. (2016). Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Relation to Treatment and Initial Versus Acquired Second-Line Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(4), 418-430. <https://doi.org/10.1093/cid/civ910>
15. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383.
16. Chen, T.-C., Lu, P.-L., Lin, C.-Y., Lin, W.-R., & Chen, Y.-H. (2011). Fluoroquinolones are

associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 15(3), e211-216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.11.008>

17. Click, E. S., Winston, C. A., Oeltmann, J. E., Moonan, P. K., & Mac Kenzie, W. R. (2013). Association between Mycobacterium tuberculosis lineage and time to sputum culture conversion. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 17(7), 878-884. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0732>
18. Colebunders, R., & Bastian, I. (2000). A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 4(2), 97-107.
19. Combs, G. F., Trumbo, P. R., McKinley, M. C., Milner, J., Studenski, S., Kimura, T., ... Raiten, D. J. (2013). Biomarkers in nutrition: new frontiers in research and application. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1278, 1-10. <https://doi.org/10.1111/nyas.12069>
20. de Vries, G., Aldridge, R. W., Cayla, J. A., Haas, W. H., Sandgren, A., van Hest, N. A., ... Tuberculosis in European Union Big Cities Working Group. (2014). Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 19(9).
21. Deniz, O., Gumus, S., Yaman, H., Ciftci, F., Ors, F., Cakir, E., ... Ekiz, K. (2007). Serum total cholesterol, HDL-C and LDL-C concentrations significantly correlate with the radiological extent of disease and the degree of smear positivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical Biochemistry*, 40(3-4), 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.015>
22. Diacon, A. H., Maritz, J. S., Venter, A., van Helden, P. D., Andries, K., McNeeley, D. F., & Donald, P. R. (2010). Time to detection of the growth of Mycobacterium tuberculosis in MGIT 960 for determining the early bactericidal activity of antituberculosis agents. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 29(12), 1561-1565. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1043-7>

23. Domínguez-Castellano, A., Muniain, M. A., Rodríguez-Baño, J., García, M., Rios, M. J., Galvez, J., & Perez-Cano, R. (2003). Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 7(5), 432-438.
24. Dooley, K. E., & Chaisson, R. E. (2009). Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet. Infectious Diseases*, 9(12), 737-746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
25. Dooley, K. E., Golub, J., Goes, F. S., Merz, W. G., & Sterling, T. R. (2002). Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(12), 1607-1612. <https://doi.org/10.1086/340618>
26. Dorman, S. E., Johnson, J. L., Goldberg, S., Muzanye, G., Padayatchi, N., Bozeman, L., ... Tuberculosis Trials Consortium. (2009). Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(3), 273-280. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0078OC>
27. Drobniowski, F., Cooke, M., Jordan, J., Casali, N., Mugwagwa, T., Broda, A., ... Abubakar, I. (2015). Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(34), 1-188, vii-viii. <https://doi.org/10.3310/hta19340>
28. Epstein, M. D., Schluger, N. W., Davidow, A. L., Bonk, S., Rom, W. N., & Hanna, B. (1998). Time to detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum culture correlates with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest*, 113(2), 379-386.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). Annual epidemiological report for 2015 – Tuberculosis. Recuperado 24 de mayo de 2017, a partir de <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/Annual-epidemiological-report-for-2015.aspx>
30. Fitzwater, S. P., Caviedes, L., Gilman, R. H., Coronel, J., LaChira, D., Salazar, C., ... Moore, D. A. J. (2010). Prolonged infectiousness of tuberculosis patients in a directly observed therapy

short-course program with standardized therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(4), 371-378. <https://doi.org/10.1086/655127>

31. Fortún, J., Martín-Dávila, P., Gómez-Mampaso, E., Vallejo, A., Cuartero, C., González-García, A., ... Moreno, S. (2014). Extra-pulmonary tuberculosis: a biomarker analysis. *Infection*, 42(4), 649-654. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0602-8>
32. Fortún, J., Martín-Dávila, P., Molina, A., Navas, E., Hermida, J. M., Cobo, J., ... Moreno, S. (2007). Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(4), 794-798. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm025>
33. Fraunberger, P., Pilz, G., Cremer, P., Werdan, K., & Walli, A. K. (1998). Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 10(5), 359-363.
34. Friedrich, S. O., Rachow, A., Saathoff, E., Singh, K., Mangu, C. D., Dawson, R., ... Pan African Consortium for the Evaluation of Anti-tuberculosis Antibiotics (PanACEA). (2013). Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 1(6), 462-470. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70119-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70119-X)
35. Gaba, P. D., Haley, C., Griffin, M. R., Mitchel, E., Warkentin, J., Holt, E., ... Sterling, T. R. (2007). Increasing outpatient fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis and impact on culture-negative disease. *Archives of Internal Medicine*, 167(21), 2317-2322. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.21.2317>
36. Gatfield, J., & Pieters, J. (2000). Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5471), 1647-1650.
37. Gil Aguado, A. (1986). Tuberculosis: aspectos epidemiológicos y clínicos. En *Tuberculosis. Laboratorio y clínica*. San Sebastián: Publicaciones A.E.F.A.
38. Gillespie, S. H., Crook, A. M., McHugh, T. D., Mendel, C. M., Meredith, S. K., Murray, S. R., ... REMoxTB Consortium. (2014). Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 371(17), 1577-1587.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407426>

39. Gómez Mampaso, E. (1986). Diagnóstico de la tuberculosis. Tinción de micobacterias. En *Tuberculosis. Laboratorio y clínica* (pp. 61-68). San Sebastián: Publicaciones A.E.F.A.
40. González Madroño, A., Mancha, A., Rodríguez, F. J., de Ulibarri, J. I., & Culebras, J. (2011). The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutricion Hospitalaria*, 26(3), 594-601. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000300024>
41. González-Martín, J., García-García, J. M., Anibarro, L., Vidal, R., Esteban, J., Blanquer, R., ... Ruiz-Manzano, J. (2010). [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(5), 297.e1-20. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.006>
42. Grossman, R. F., Hsueh, P.-R., Gillespie, S. H., & Blasi, F. (2014). Community-acquired pneumonia and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 18, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.013>
43. Güler, M., Unsal, E., Dursun, B., Aydin, O., & Capan, N. (2007). Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *International Journal of Clinical Practice*, 61(2), 231-235. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01131.x>
44. Gullón Blanco, J. A., Suárez Toste, I., Lecuona Fernández, M., Galindo Morales, R., Fernández Alvarez, R., Rubinos Cuadrado, G., ... González Martín, I. J. (2007). [Tobacco smoking and sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis]. *Medicina Clínica*, 128(15), 565-568.
45. Gullón, J. A., Suárez, I., Lecuona, M., Fernández, R., Rubinos, G., Medina, A., ... González, I. (2009). Time to culture conversion in smokers with pulmonary tuberculosis. *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace*, 71(3), 127-131. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2009.358>
46. Hatsuda, K., Takeuchi, M., Ogata, K., Sasaki, Y., Kagawa, T., Nakatsuji, H., ... Hayashi, S. (2015). The impact of nutritional state on the duration of sputum positivity of Mycobacterium tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 19(11), 1369-1375.

<https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0963>

47. Hernández-Garduño, E., Cook, V., Kunimoto, D., Elwood, R. K., Black, W. A., & FitzGerald, J. M. (2004). Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*, *59*(4), 286-290.
48. Herrera, V., Yeh, E., Murphy, K., Parsonnet, J., & Banaei, N. (2010). Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in-tube assay. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(8), 2672-2676. <https://doi.org/10.1128/JCM.00482-10>
49. Hesselning, A. C., Walzl, G., Enarson, D. A., Carroll, N. M., Duncan, K., Lukey, P. T., ... Beyers, N. (2010). Baseline sputum time to detection predicts month two culture conversion and relapse in non-HIV-infected patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, *14*(5), 560-570.
50. Hobby, G. L., Holman, A. P., Iseman, M. D., & Jones, J. M. (1973). Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *4*(2), 94-104.
51. Horne, D. J., Johnson, C. O., Oren, E., Spitters, C., & Narita, M. (2010). How soon should patients with smear-positive tuberculosis be released from inpatient isolation? *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *31*(1), 78-84. <https://doi.org/10.1086/649022>
52. Horsburgh, C. R. (2004). Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *The New England Journal of Medicine*, *350*(20), 2060-2067. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa031667>
53. Horsburgh, C. R., Barry, C. E., & Lange, C. (2015). Treatment of Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2149-2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1413919>
54. Horsburgh, C. R., & Rubin, E. J. (2011). Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *The New England Journal of Medicine*, *364*(15), 1441-1448. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1005750>
55. ISCIII. (2014). Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Recuperado a partir de [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientificos-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2015/TB\\_Informe\\_2014.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientificos-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf)

56. Jenkins, H. E., Zignol, M., & Cohen, T. (2011). Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. *PloS One*, 6(7), e22927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022927>
57. Johnson, J. L., Ssekasanvu, E., Okwera, A., Mayanja, H., Hirsch, C. S., Nakibali, J. G., ... Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. (2003). Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(2), 185-191. <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1359OC>
58. Joloba, M. L., Johnson, J. L., Namale, A., Morrissey, A., Assegghai, A. E., Mugerwa, R. D., ... Eisenach, K. D. (2000). Quantitative sputum bacillary load during rifampin-containing short course chemotherapy in human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults with pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 4(6), 528-536.
59. Kanda, R., Nagao, T., Tho, N. V., Ogawa, E., Murakami, Y., Osawa, M., ... Nakano, Y. (2015). Factors Affecting Time to Sputum Culture Conversion in Adults with Pulmonary Tuberculosis: A Historical Cohort Study without Censored Cases. *PloS One*, 10(11), e0142607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142607>
60. Kim, H.-J., Lee, C.-H., Shin, S., Lee, J. H., Kim, Y. W., Chung, H. S., ... Kim, D. K. (2010). The impact of nutritional deficit on mortality of in-patients with pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(1), 79-85.
61. Kim, J., Kwak, N., Lee, H. Y., Kim, T. S., Kim, C.-K., Han, S. K., & Yim, J.-J. (2016). Effect of drug resistance on negative conversion of sputum culture in patients with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 42, 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.018>
62. Kim, M.-J., Wainwright, H. C., Locketz, M., Bekker, L.-G., Walther, G. B., Dittrich, C., ... Russell, D. G. (2010). Caseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated host lipid metabolism. *EMBO Molecular Medicine*, 2(7), 258-274.



<https://doi.org/10.1002/emmm.201000079>

63. Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>
64. Kolibab, K., Yang, A., Parra, M., Derrick, S. C., & Morris, S. L. (2014). Time to detection of Mycobacterium tuberculosis using the MGIT 320 system correlates with colony counting in preclinical testing of new vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 21(3), 453-455. <https://doi.org/10.1128/CVI.00742-13>
65. Kukkonen, K., Rauramaa, R., Voutilainen, E., & Hietanen, E. (1982). Body mass index and physical fitness as determinants of serum lipoprotein levels in middle-aged men. *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 2(3), 251-262.
66. Kurbatova, E. V., Cegielski, J. P., Lienhardt, C., Akksilp, R., Bayona, J., Becerra, M. C., ... Zignol, M. (2015). Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(3), 201-209. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00036-3)
67. Lawn, S. D., Mwaba, P., Bates, M., Piatek, A., Alexander, H., Marais, B. J., ... Zumla, A. (2013). Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *The Lancet. Infectious Diseases*, 13(4), 349-361. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70008-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70008-2)
68. Lecoufle, M., Tuailon, E., Dedieu, L., Canaan, S., Valverde, V., & Kremer, L. (2011). Mycobacterium tuberculosis Lipolytic Enzymes as Potential Biomarkers for the Diagnosis of Active Tuberculosis. *PLoS ONE*, 6(9), e25078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025078>
69. Lee, H. Y., Chae, K. O., Lee, C. H., Choi, S. M., Lee, J., Park, Y. S., ... Yim, J.-J. (2014). Culture conversion rate at 2 months of treatment according to diagnostic methods among patients with culture-positive pulmonary tuberculosis. *PloS One*, 9(8), e103768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103768>
70. Lee, M.-Y., Lin, K.-D., Hsu, W.-H., Chang, H.-L., Yang, Y.-H., Hsiao, P.-J., & Shin, S.-J. (2015). Statin, calcium channel blocker and Beta blocker therapy may decrease the incidence of tuberculosis infection in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes. *International Journal of*

*Molecular Sciences*, 16(5), 11369-11384. <https://doi.org/10.3390/ijms160511369>

71. Levy, M. H., Connolly, M. A., & O'Brien, R. J. (1996). Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 77(6), 570.
72. Lewinsohn, D. M., Leonard, M. K., LoBue, P. A., Cohn, D. L., Daley, C. L., Desmond, E., ... Woods, G. L. (2017). Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(2), 111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>
73. Liippo, K. K., Kulmala, K., & Tala, E. O. (1993). Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *The American Review of Respiratory Disease*, 148(1), 235-236. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.1.235>
74. Lim, C.-S., Lee, C.-H., Chien, Y.-J., Wang, J.-Y., Lee, L.-N., Yu, C.-J., ... TAMI group. (2010). Culture result of smear-positive sputum samples after 2 months of antituberculous treatment. *The European Respiratory Journal*, 35(1), 218-220. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102709>
75. Liu, Z., Shilkret, K. L., & Ellis, H. M. (1999). Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. *Archives of Internal Medicine*, 159(10), 1110-1116.
76. Lohmann, E. M., Koster, B. F. P. J., le Cessie, S., Kamst-van Agterveld, M. P., van Soolingen, D., & Arend, S. M. (2012). Grading of a positive sputum smear and the risk of Mycobacterium tuberculosis transmission. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 16(11), 1477-1484. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0129>
77. Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., ... American Thoracic Society. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44 Suppl 2, S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
78. Martínez González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha EA, & Faulin Fajardo J. (2014).

Otros métodos bioestadísticos. Imputación múltiple. En *Bioestadística amigable* (3<sup>a</sup>, p. 568). Barcelona: Elsevier.

79. Martínez-González, M. A., Alonso, A., & López Fidalgo, J. (2008). [What is hazard ratio? Concepts in survival analysis]. *Medicina Clinica*, 131(2), 65-72.
80. Mase, S. R., Ramsay, A., Ng, V., Henry, M., Hopewell, P. C., Cunningham, J., ... Pai, M. (2007). Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 11(5), 485-495.
81. Méndez Gil, A. M. (1953). [Cholesterolemia in pulmonary tuberculosis; its prognostic value]. *Archivos De Medicina Experimental; Trabajos Del Instituto Nacional De Ciencias Medicas*, 16(3), 303-314.
82. Mesquita, E. D. D., Gil-Santana, L., Ramalho, D., Tonomura, E., Silva, E. C., Oliveira, M. M., ... Rede-TB Study group. (2016). Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 16, 368. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1736-3>
83. Metwally, M. M., & Hesham, A. R. (2012). Lipid profile in tuberculous patients: A preliminary report. *Life Science Journal*, 9(1), 719-721.
84. Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad, D. (2010). Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Recuperado a partir de [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_473\\_Tuberculosis\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf)
85. Mitchison, D. A. (1993). Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *The American Review of Respiratory Disease*, 147(4), 1062-1063. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.1062>
86. Myers, J. A. (1965). The natural history of tuberculosis in the human body; forty-five years of observation. *JAMA*, 194(10), 1086-1092.
87. Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., Barry, P. M., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., ... Vernon, A. (2016). Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of

Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(7), e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>

88. Nakamura, A., Hagiwara, E., Hamai, J., Taguri, M., & Terauchi, Y. (2014). Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 31(6), 707-713. <https://doi.org/10.1111/dme.12414>
89. Nijenbandring de Boer, R., Oliveira e Souza Filho, J. B. de, Cobelens, F., Ramalho, D. de P., Campino Miranda, P. F., Logo, K. de, ... Kritski, A. (2014). Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 94(1), 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.10.005>
90. Nunn, A. J., Phillips, P. P. J., & Mitchison, D. A. (2010). Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(2), 241-242.
91. Núñez M., Domínguez, A., Sandoval, S., Santano, S., Valiente, A., Sojo, J., & Rodríguez-Baño, J. (2012). Programa de apoyo y seguimiento a la tuberculosis. Presentado en XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas., Sevilla.
92. Olaru, I. D., Heyckendorf, J., Grossmann, S., & Lange, C. (2014). Time to culture positivity and sputum smear microscopy during tuberculosis therapy. *PloS One*, 9(8), e106075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106075>
93. O'Leary, S. M., Coleman, M. M., Chew, W. M., Morrow, C., McLaughlin, A. M., Gleeson, L. E., ... Keane, J. (2014). Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to Mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(12), 1430-1436. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1385OC>
94. O'Shea, M. K., Koh, G. C. K. W., Munang, M., Smith, G., Banerjee, A., & Dediccoat, M. (2014a). Time-to-detection in culture predicts risk of Mycobacterium tuberculosis transmission: a cohort study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(2), 177-185. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu244>
95. O'Shea, M. K., Koh, G. C. K. W., Munang, M., Smith, G., Banerjee, A., & Dediccoat, M.

- (2014b). Time-to-detection in culture predicts risk of Mycobacterium tuberculosis transmission: a cohort study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(2), 177-185. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu244>
96. Ouellet, H., Johnston, J. B., & de Montellano, P. R. O. (2011). Cholesterol catabolism as a therapeutic target in Mycobacterium tuberculosis. *Trends in Microbiology*, 19(11), 530-539. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.07.009>
97. Parihar, S. P., Guler, R., Khutlang, R., Lang, D. M., Hurdayal, R., Mhlanga, M. M., ... Brombacher, F. (2014). Statin therapy reduces the mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(5), 754-763. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit550>
98. Parikh, R., Nataraj, G., Kanade, S., Khatri, V., & Mehta, P. (2012). Time to sputum conversion in smear positive pulmonary TB patients on category I DOTS and factors delaying it. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 60, 22-26.
99. Pednekar, M. S., Hakama, M., Hebert, J. R., & Gupta, P. C. (2008). Association of body mass index with all-cause and cause-specific mortality: findings from a prospective cohort study in Mumbai (Bombay), India. *International Journal of Epidemiology*, 37(3), 524-535. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn001>
100. Pérez-Guzmán, C., & Vargas, M. H. (2006). Hypocholesterolemia: a major risk factor for developing pulmonary tuberculosis? *Medical Hypotheses*, 66(6), 1227-1230. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.12.041>
101. Pérez-Guzmán, C., Vargas, M. H., Quiñonez, F., Bazavilvazo, N., & Aguilar, A. (2005). A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 127(2), 643-651. <https://doi.org/10.1378/chest.127.2.643>
102. Pérez-Guzmán, C., Vargas, M. H., Salas-Mártir, C., Trejo-Santacruz, T., Gallegos-Discua, C., & Flores-López, F. (2008). [Lipid profile in household contacts of patients with pulmonary tuberculosis]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 46(3), 247-252.
103. Pérez-Guzmán, C., Vargas, M. H., Torres-Cruz, A., & Villarreal-Velarde, H. (2002). La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nac Enf Respir*, 15, 7-11.

104. Pfyffer G, & Palicova F. (2015). Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. En *Medical Microbiology* (8th ed., pp. 472-502). Washington, DC: ASM Press.
105. Pheiffer, C., Carroll, N. M., Beyers, N., Donald, P., Duncan, K., Uys, P., & van Helden, P. (2008). Time to detection of Mycobacterium tuberculosis in BACTEC systems as a viable alternative to colony counting. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(7), 792-798.
106. Phillips, P. P. J., Mendel, C. M., Burger, D. A., Crook, A. M., Crook, A., Nunn, A. J., ... Gillespie, S. H. (2016). Limited role of culture conversion for decision-making in individual patient care and for advancing novel regimens to confirmatory clinical trials. *BMC Medicine*, 14, 19. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0565-y>
107. Putri, F. A., Burhan, E., Nawas, A., Soepandi, P. Z., Sutoyo, D. K., Agustin, H., ... Dowdy, D. W. (2014). Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 18(5), 564-570. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0602>
108. Ritchie, S. R., Harrison, A. C., Vaughan, R. H., Calder, L., & Morris, A. J. (2007). New recommendations for duration of respiratory isolation based on time to detect Mycobacterium tuberculosis in liquid culture. *The European Respiratory Journal*, 30(3), 501-507. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131406>
109. Ruiz Ausina, V, Rufi Rigau G, & Moreno Guillén S. (2005). Tuberculosis. En *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (pp. 495-520). Editorial médica panamericana.
110. Rustomjee, R., Lienhardt, C., Kanyok, T., Davies, G. R., Levin, J., Mthiyane, T., ... Gatifloxacin for TB (OFLOTUB) study team. (2008). A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(2), 128-138.

111. Schwenk, A., & Macallan, D. C. (2000). Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 3(4), 285-291.
112. Senkoro, M., Mfinanga, S. G., & Mørkve, O. (2010). Smear microscopy and culture conversion rates among smear positive pulmonary tuberculosis patients by HIV status in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infectious Diseases*, 10, 210. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-210>
113. Servicio Andaluz de Salud. (2015). Hospital Universitario - Población de Referencia. Recuperado 23 de junio de 2017, a partir de <http://sevilla-ihospitales.es/hospital-macarena/poblacion-de-referencia.html>
114. Shaw, J. B., & Wynn-Williams, N. (1954). Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Tuberculosis*, 69(5), 724-732.
115. Singh, A. (2007). Fluoroquinolones should not be the first-line antibiotics to treat community-acquired pneumonia in areas of tuberculosis endemicity. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(1), 133; author reply 134-135. <https://doi.org/10.1086/518702>
116. Singla, R., Osman, M. M., Khan, N., Al-Sharif, N., Al-Sayegh, M. O., & Shaikh, M. A. (2003). Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 7(1), 58-64.
117. Sistema Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. (2016). Situación de la tuberculosis en Andalucía. Recuperado 24 de mayo de 2017, a partir de [https://drive.google.com/file/d/0B4QcjUzVVCvnaUVFMXZod2VGVUk/view?usp=sharing&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/0B4QcjUzVVCvnaUVFMXZod2VGVUk/view?usp=sharing&usp=embed_facebook)
118. Sterling, T. R. (2004). The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 8(12), 1396-1400.
119. Sterling, T. R. (2016). Fluoroquinolones for the treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 20(12), 42-47.

<https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0117>

120. Su, V. Y.-F., Su, W.-J., Yen, Y.-F., Pan, S.-W., Chuang, P.-H., Feng, J.-Y., ... Chen, T.-J. (2017). Statin Use is Associated with a Lower Risk of Tuberculosis. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.170>
121. Telzak, E. E., Fazal, B. A., Pollard, C. L., Turett, G. S., Justman, J. E., & Blum, S. (1997a). Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 25(3), 666-670.
122. Telzak, E. E., Fazal, B. A., Pollard, C. L., Turett, G. S., Justman, J. E., & Blum, S. (1997b). Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 25(3), 666-670.
123. Vidal, R., Martin-Casabona, N., Juan, A., Falgueras, T., & Miravittles, M. (1996). Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest*, 109(6), 1562-1565.
124. Villegas, L., Otero, L., Sterling, T. R., Huaman, M. A., Van der Stuyft, P., Gotuzzo, E., & Seas, C. (2016). Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PloS One*, 11(4), e0152933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152933>
125. Visser, M. E., Stead, M. C., Walz, G., Warren, R., Schomaker, M., Grewal, H. M. S., ... Maartens, G. (2012). Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PloS One*, 7(1), e29588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029588>
126. Wang, J.-Y., Lee, L.-N., Yu, C.-J., Chien, Y.-J., Yang, P.-C., & Tami Group. (2009). Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 14(7), 1012-1019. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01598.x>
127. Wang, M., Fitzgerald, J. M., Richardson, K., Marra, C. A., Cook, V. J., Hajek, J., ... Marra, F. (2011). Is the delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis related to exposure to fluoroquinolones or any antibiotic? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*:



*The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 15(8), 1062-1068. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0734>

128. Weiner, M., Prihoda, T. J., Burman, W., Johnson, J. L., Goldberg, S., Padayatchi, N., ... Sturm, A. W. (2010). Evaluation of time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in broth culture as a determinant for end points in treatment trials. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(12), 4370-4376. <https://doi.org/10.1128/JCM.00757-10>
129. Whitworth, H. S., Aranday-Cortes, E., & Lalvani, A. (2013). Biomarkers of tuberculosis: a research roadmap. *Biomarkers in Medicine*, 7(3), 349-362. <https://doi.org/10.2217/bmm.13.53>
130. WHO. (2016). WHO | Treatment of drug-resistant TB: Resources. Recuperado a partir de <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
131. Wilson, R. F., Barletta, J. F., & Tyburski, J. G. (2003). Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Critical Care*, 7(6), 413-414.
132. Wiperman, M. F., Sampson, N. S., & Thomas, S. T. (2014). Pathogen roid rage: cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 49(4), 269-293. <https://doi.org/10.3109/10409238.2014.895700>
133. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., ... Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17 Suppl 6, E1-59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
134. Workneh, M. H., BJune, G. A., & Yimer, S. A. (2017). Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PloS One*, 12(4), e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
135. World Health Organization. (2015). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
136. World Health Organization. (2016). *Global tuberculosis report 2016*.
137. World Health Organization, & Stop TB Initiative (Eds.). (2010). *Treatment of tuberculosis:*

*guidelines* (4th ed). Geneva: World Health Organization.

138. Yang, Z., Kong, Y., Wilson, F., Foxman, B., Fowler, A. H., Marrs, C. F., ... Bates, J. H. (2004). Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(2), 199-205. <https://doi.org/10.1086/380644>
139. Yeager, H., Lacy, J., Smith, L. R., & LeMaistre, C. A. (1967). Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *The American Review of Respiratory Disease*, 95(6), 998-1004. <https://doi.org/10.1164/arrd.1967.95.6.998>
140. Yee, D. P., Menzies, D., & Brassard, P. (2012). Clinical outcomes of pyrazinamide-monoresistant Mycobacterium tuberculosis in Quebec. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 16(5), 604-609. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0376>
141. Yoon, Y. S., Lee, H. J., Yoon, H. I., Yoo, C.-G., Kim, Y. W., Han, S. K., ... Yim, J.-J. (2005). Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 9(11), 1215-1219.
142. Ziganshina, L. E., & Squire, S. B. (2008). Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD004795. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004795.pub3>

**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**



## **PUBLICACIONES EN REVISTAS**

*Título:* Hypocholesterolemia in patients with active tuberculosis: not just a matter of weight.

*Autores:* Sojo Dorado J, Batista Díaz N, Domínguez Castellano A.

*Referencia:* Med Clin (Barc). 2017 Feb 23;148(4):189-190.

## **COMUNICACIONES A CONGRESOS**

- i. *Título:* Factores asociados a la mortalidad en una cohorte de pacientes con tuberculosis activa.  
*Autores:* Z. Palacios Baena, S. Pérez Galera, J. Sojo Dorado, N. Batista Díaz, A. Domínguez Castellano.  
*Organizador:* XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)  
*Lugar de celebración:* El Toyo (Almería).  
*Fecha de celebración:* del 11 al 13 de diciembre de 2014.
- ii. *Título:* Alteraciones lipídicas en pacientes con tuberculosis (Poster)  
*Autores:* Sojo Dorado J, Batista Díaz N, Domínguez Castellano A, Guerrero Carmona P.  
*Organizador:* XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)  
*Lugar de celebración:* Sevilla.  
*Fecha de celebración:* del 13 al 15 de diciembre de 2012.
- iii. *Título:* Programa de apoyo y seguimiento a la tuberculosis  
*Autores:* Núñez M, Domínguez A, Sandoval S, Santano S, Valiente S, Sojo J, *et al.*  
*Organismo:* XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)  
*Lugar:* Sevilla  
*Fecha:* del 13 al 15 de diciembre de 2012
- iv. *Título:* Marcadores bioquímicos de inflamación y su relación con el tiempo de crecimiento de *M.tuberculosis* complex en cultivo.  
*Autores:* Sojo Dorado J, Batista Díaz N, López Cortés LE, Domínguez Castellano A.  
*Lugar:* Punta Umbría (Huelva). XIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.  
*Fecha:* del 17 al 19 de noviembre de 2011.
- v. *Título:* Variables asociadas al tiempo de crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo.  
*Autores:* Olmo-Montes J, Peñas-Espinar C, Sojo-Dorado J, *et al*  
*Institución organizadora:* Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas  
*Lugar:* Cádiz. XII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.  
*Fecha:* del 25 al 27 Noviembre de 2010.

**ANEXOS**





## **ANEXO 1. Factores asociados con el TTN en la literatura. Tabla resumen.**

<b>Hasta 2010 (incluido)</b>										
<b>Autor , año</b>	(Hesseling et al., 2010)	(Fitzwater et al., 2010)	(Senkoro, Mfinanga, & Mørkve, 2010)	(Horne, Johnson, Oren, Spitters, & Narita, 2010)	(Gullón et al., 2009)	(Wang et al., 2009)	(Fortún et al., 2007)	(Gullón Blanco et al., 2007)	(Güler, Unsal, Dursun, Aydin, & Capan, 2007)	(Telzak et al., 1997)
<b>Tamaño (n)</b>	263	93	502	98	95	305	184	98	306	100
<b>Variable resultado</b>	Conversión a los 2 meses.	TTN.	Conversión a las 2, 8, 12 y 20 semanas.	TTN.	Conversión a los dos meses y los cuatro meses.	TTN.	Conversión a las 2, 4, 6, 8 y 16 semanas.	Conversión a los dos meses.	TTN / Conversión tras 2 meses.	TTN.
<b>TTN global; media (DE)</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	34 +/-26 días	Ø	57,1 +/- 29,9	32
<b>TTN global; mediana (RIC)</b>	Ø	39	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø		26
<b>VIH; n (%)</b>	0	Ø	168 (34)	4 (4%)	0	8 (2,6)	39 (21%)	0	0	59 (59%)
<b>Desempleo</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Cavitación</b>	+	Ø	Ø	+	++	++	++	++	+	+
<b>Extensión radiológica</b>	++	Ø	Ø	-	++	+	Ø	+	++	+
<b>Tabaquismo</b>	Ø	Ø	Ø		Ø <sup>163</sup>	-	Ø	++	-	Ø
<b>Baciloscopia, cuantificación</b>	++	- / + <sup>164</sup>	Ø	++	-	++	++	-	+	+
<b>Recuento de colonias</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>TTD</b>	++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Tratamiento</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	-	++	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Monoresistencia</b>	Ø	+	Ø	++	-	-	-	Ø	Ø	Ø
<b>Multirresistencia</b>	Ø	+	Ø	- <sup>165</sup>	Ø	-	++	Ø	Ø	Ø
<b>TB previa</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø	Ø
<b>Duración síntomas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	++	+	Ø	Ø
<b>VIH</b>	Ø	Ø	-	-	Ø	-	+	Ø	Ø	Ø
<b>Sexo femenino</b>	+	-	Ø	-	++	-	-	- / + <sup>166</sup>	-	Ø
<b>Edad</b>	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	Ø

<sup>163</sup> En este estudio sólo se incluyó a fumadores, por lo que el efecto del tabaquismo no se mide. No se encontró asociación con respecto al consumo acumulado en paquetes-año ( $\leq 20$  ó  $> 20$ ).

<sup>164</sup> El TTN no estaba asociado con el resultado positivo o negativo de la baciloscopia, pero sí se observó una asociación entre el TTN y la presencia de abundantes BAAR (+2 en una escala de 0 a 2).

<sup>165</sup> Sólo un caso de multirresistencia

<sup>166</sup> Se encontró una asociación entre el sexo y la conversión del cultivo a los dos meses cuando el análisis se restringió a los pacientes fumadores.

<b>Hasta 2010 (incluido)</b>										
<b>Autor , año</b>	(Hesseling et al., 2010)	(Fitzwater et al., 2010)	(Senkoro, Mfinanga, & Mørkve, 2010)	(Horne, Johnson, Oren, Spitters, & Narita, 2010)	(Gullón et al., 2009)	(Wang et al., 2009)	(Fortún et al., 2007)	(Gullón Blanco et al., 2007)	(Güler, Unsal, Dursun, Aydin, & Capan, 2007)	(Telzak et al., 1997)
<b>Consumo etanol</b>	-	Ø	Ø	-	+	+	Ø	+	Ø	Ø
<b>Consumo drogas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	-	Ø	Ø
<b>VSG</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø
<b>Hemoglobina</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø
<b>Plaquetas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø
<b>Leucocitos</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø-	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>PCR</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Albúmina</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Colesterol</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Raza</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>DM</b>	Ø	Ø	Ø	-	-	-	Ø	-	++	Ø
<b>Desnutrición / IMC</b>	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Linaje / genotipo</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Ø Variable no estudiada / no analizada

- Variable sin asociación estadística en el análisis bivariado

+ Variable asociada de forma significativa en el análisis bivariado

++ Variable asociada de forma significativa en el análisis multivariante

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus, n: número de pacientes, PCR: proteína C reactiva, RIC: rango intercuartílico, TTD: tiempo hasta la detección, TTN: tiempo hasta la negativización, VSG: velocidad de sedimentación globular

Desde 2011 (incluido)											
Autor / año	(Mesquita et al., 2016) <sup>167</sup>	(Kim et al., 2016)	(Hatsuda et al., 2015)	(Kanda et al., 2015)	(Olaru, Heyckendorf, Grossmann, & Lange, 2014)	(Lee et al., 2014)	(Nakamura, Hagiwara, Hamai, Taguri, & Terauchi, 2014)	(Nijenbandring de Boer et al., 2014)	(Caetano Mota, Carvalho, Valente, Braga, & Duarte, 2012)	(Parikh, Nataraj, Kanade, Khatri, & Mehta, 2012) <sup>168</sup>	(Visser et al., 2012)
<b>Tamaño (n)</b>	73	535	630	86	30	203	260	89	136	60	113
<b>Variable resultado</b>	Conversión en el día 60.	TTN / Conversión a las 4, 8 y 12 semanas.	TTN.	TTN.	Conversión del cultivo a los 2 meses.	TTN / Conversión a los dos meses.	TTN / Conversión a los dos meses.	Conversión del cultivo a los dos meses.	TTN / Conversión a los dos meses.	Conversión en diferentes momentos.	TTN.
<b>TTN global; media (DE)</b>	Ø	Ø	Ø	No aportada	Ø		42 <sup>169</sup> -57 <sup>170</sup>	Ø	Ø	45	Ø
<b>TTN global; mediana (RIC)</b>	Ø	39 (16-67) <sup>171</sup> / 56 (0-92) <sup>172</sup>	24 <sup>173</sup> / 28 <sup>174</sup>	39 (25-55)	57 (21-151) <sup>175</sup>	31 (7-47)	NR	Ø	46 (1-127)	Ø	Ø
<b>VII; n (%)</b>	8 (14)	4 (1)	Ø	0	0	1 (1)	0	13 (15%)	15 (11)	Ø	11 (10)
<b>Desempleo</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø
<b>Cavitación</b>	-	Ø	Ø	-	- <sup>176</sup>	Ø	++	++	+	++	++
<b>Extensión radiológica</b>	Ø	Ø	Ø	-	-	Ø	Ø	-	++	Ø	Ø
<b>Tabaquismo</b>	Ø	Ø	Ø	- / ++ <sup>177</sup>	Ø	Ø	Ø	++	+	Ø	+
<b>Baciloscopia, cuantificación</b>	++	Ø	++	++	+	++	Ø	+	+	++	-
<b>Recuento de colonias</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++	Ø	Ø
<b>TTD</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++
<b>Tratamiento</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Mono-resistencia</b>	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø

<sup>167</sup> En este artículo se valoran diversos objetivos de forma que la extracción de datos resulta dificultosa. A pesar del título no se estudia (o no se dan los datos) de cómo los reactantes de fase aguda se relacionan con el TTN (o con el cultivo negativo en el día 60 de tratamiento)

<sup>168</sup> El texto completo del artículo no pudo ser valorado. La ficha del artículo se rellenó usando los datos del resumen.

<sup>169</sup> Pacientes sin diabetes

<sup>170</sup> Pacientes con diabetes

<sup>171</sup> En pacientes con tuberculosis sensible

<sup>172</sup> En pacientes con MDR/XDR tuberculosis

<sup>173</sup> Para mujeres

<sup>174</sup> Para hombres

<sup>175</sup> Es rango absoluto, no RIC.

<sup>176</sup> Las cavitaciones y la extensión de las lesiones se valoraron usando un indicador numerico.

<sup>177</sup> No había diferencias en el univariante, pero sí en el modelo ajustado.

<b>Desde 2011 (incluido)</b>											
<b>Autor / año</b>	(Mesquita et al., 2016) <sup>167</sup>	(Kim et al., 2016)	(Hatsuda et al., 2015)	(Kanda et al., 2015)	(Olaru, Heyckendorf, Grossmann, & Lange, 2014)	(Lee et al., 2014)	(Nakamura, Hagiwara, Hamai, Taguri, & Terauchi, 2014)	(Nijenbandring de Boer et al., 2014)	(Caetano Mota, Carvalho, Valente, Braga, & Duarte, 2012)	(Parikh, Nataraj, Kanade, Khatri, & Mehta, 2012) <sup>168</sup>	(Visser et al., 2012)
<b>Multirresistencia</b>	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>TB previa</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	-	++	Ø
<b>Duración síntomas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>VIIH</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	+	Ø	-
<b>Sexo femenino</b>	-	Ø	+ <sup>178</sup>	-	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø	-
<b>Edad</b>	-	Ø	-	-	Ø	Ø	Ø	-	-	Ø	-
<b>Consumo etanol</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++	-	Ø	Ø
<b>Consumo drogas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	-	Ø	Ø
<b>VSG</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Hemoglobina</b>	-	Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-
<b>Plaquetas</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Leucocitos</b>	Ø	Ø	++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	- <sup>179</sup>
<b>PCR</b>	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-
<b>Albumina</b>	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Colesterol</b>	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Raza</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>DM</b>	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	+/ <sup>180</sup>	Ø	-	Ø	Ø
<b>Desnutrición / IMC</b>	Ø	Ø	++	Ø	Ø	Ø	Ø	+	-	Ø	-
<b>Linaje / genotipo</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-

Ø Variable no estudiada / no analizada

- Variable sin asociación estadística en el análisis bivariado

+ Variable asociada de forma significativa en el análisis bivariado

++ Variable asociada de forma significativa en el análisis multivariante

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus, n: número de pacientes, PCR: proteína C reactiva, RIC: rango intercuartílico, TTD: tiempo hasta la detección, TTN: tiempo hasta la negativización, VSG: velocidad de sedimentación globular.

<sup>178</sup> El sexo femenino se asoció con menor TTN.

<sup>179</sup> En este trabajo se estudió la cifra de linfocitos.

<sup>180</sup> Construyeron varios modelos multivariantes y no en todos los modelos se mantenía la asociación.

## ANEXO 2. Dictamen del comité ético del hospital en relación al estudio 1



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA Y ÁREA

D. MIGUEL ÁNGEL RICO CORRAL, COMO PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL ÁREA HOSPITALARIA VIRGEN MACARENA DE SEVILLA,

CERTIFICA:

Que esta Comisión en sesión celebrada el 25 de noviembre de 2010 ha evaluado y aprobado del estudio titulado " Factores que influyen en el tiempo de crecimiento del cultivo de *M.tuberculosis* y en la conversión de la baciloscopia tras el inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar " presentado por el Dr. Jesús Sojo Dorado de la UGC de Medicina Interna de Hospital Universitario Virgen Macarena.

Y para que conste firmo el presente documento en Sevilla, a 25 de noviembre de 2010

Fdo: Miguel Ángel Rico Corral

### ANEXO 3. Dictamen del comité ético de la universidad en relación al estudio 1



A quien pueda interesar:

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, habiendo examinado el Proyecto “Factores que influyen en el tiempo de crecimiento de *M.tuberculosis* en cultivo y en la conversión de la baciloscopia tras el inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar” presentado por D. ÁNGEL DOMÍNGUEZ CASTELLANO y Dña NINIVE BATISTA DÍAZ emite el siguiente informe,

El proyecto cumple los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y en animales, y se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea.

Sevilla, a 27 de diciembre de 2010.

EL PRESIDENTE DEL COMITE,

Fdo.: Prof. Dr. Fernando Rodríguez Fernández.

**ANEXO 4. Imputación múltiple. Variables incluidas en el modelo, porcentaje de datos perdidos y papel que jugó cada variable**

<b>Variable</b>	<b>Perdidos (%)</b>	<b>Rol en la imputación múltiple</b>	<b>Restricciones impuestas</b>
Edad	0	Sólo como predictor	NA
Sexo	0	Sólo como predictor	NA
Tabaquismo agrupado (no vs. sí)	1	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Consumo abusivo de etanol	2	Ambos: predictor y dependiente	
Indigencia	0,5	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Diabetes	0	Sólo como predictor	NA
Infección por el VIH	0	Sólo como predictor	NA
Índice de Charlson	0	Sólo como predictor	NA
Quinolonas previamente (30 días)	0	Sólo como predictor	NA
Duración de los síntomas (días)	5	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Fiebre	1	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Astenia	4	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Expectoración	1	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Disnea	1	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Pérdida de peso	2	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Inicial vs. Reactivación	0	Sólo como predictor	
IMC	3	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Hemoglobina	2	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Leucocitos	2	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Neutrófilos	3	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0

		dependiente	Redondeo: 1
Linfocitos	3	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Monocitos	3	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Plaquetas	2	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
PCR	19	Sólo dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Colesterol	12	Sólo dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
MDRD-4	1	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Proteínas totales	3	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Cavitaciones	0	Sólo como predictor	NA
Paquipleuritis y/o fibrosis	4	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 1 Redondeo: 1
Extenisón radiológica (sin lesiones / unilateral / bilateral)	2	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Máximo: 2 Redondeo: 1
Bacilífero	0	Sólo como predictor	NA
Tipo de muestra (esputo vs otras)	0	Sólo como predictor	NA
TTD	6	Ambos: predictor y dependiente	Mínimo: 0 Redondeo: 1
Fallecimiento	0	Sólo como predictor	NA



**ANEXO 5. Imputación múltiple. Descripción comparativa (con respecto a los datos originales) de las variables imputadas**

<b>Variable</b>	<b>Perdidos (%)</b>	<b>Datos originales (n=189)<sup>181</sup></b>	<b>Imputación (n=3780)</b>
Indigencia; <i>n</i> (%)	1	37 (20)	744 (20)
Tabaquismo agrupado <sup>182</sup> (no vs. sí); <i>n</i> (%)	1	110 (58)	2215 (58)
Consumo abusivo de etanol; <i>n</i> (%)	2	47 (25)	977 (26)
Duración síntomas; mediana (RIQ)	5	60 (21-90)	60 (21-90)
Duración síntomas > 30 día; <i>n</i> (%)		105 (56)	2276 (60)
Fiebre; <i>n</i> (%)	1	104 (55)	2086 (55)
Astenia; <i>n</i> (%)	4	115 (61)	2381 (63)
Expectoración; <i>n</i> (%)	1	108 (57)	2170 (57)
Disnea; <i>n</i> (%)	1	53 (28)	1069 (28)
Pérdida de peso; <i>n</i> (%)	2	118 (62)	2421 (64)
IMC; mediana (RIQ)	3	21 (18-25)	21 (18-25)
IMC sobrepeso-obesidad; <i>n</i> (%)		36 (19)	774 (21)
Hemoglobina (g/dl); mediana (RIQ)	2	12,7 (11,3-14,2)	12,7 (11,0-14,1)
Leucocitos ( $\times 10^3$ ); mediana (RIQ)	2	8,8 (6,9-11,4)	8,8 (6,9-11,4)
Neutrófilos ( $\times 10^3$ ); mediana (RIQ)	3	6,4 (4,7-8,1)	6,4 (4,7-8,4)
Neutrofilia; <i>n</i> (%)		57 (30)	1197 (32)
Linfocitos ( $\times 10^3$ ); mediana (RIQ)	3	1,4 (1,0-1,9)	1,4 (1,0-1,9)
Monocitos ( $\times 10^2$ ); mediana (RIQ)	3	6,1 (4,6-7,9)	6,1 (4,6-7,9)
Plaquetas ( $\times 10^3$ ); mediana (RIQ)	2	3,6 (2,6-4,7)	3,6 (2,6-4,7)
Trombocitosis; <i>n</i> (%)		98 (52)	2012 (53)
PCR;	19	52 (23-95)	52 (23-95)
PCR >30mg/l; <i>n</i> (%)		104 (55)	2591 (69)
Colesterol; mediana (RIQ)	12	143 (119-170)	143 (119-170)
Hipocolesterolemia; <i>n</i> (%)		92 (49)	2087 (55)
MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ); mediana (RIQ)	1	101 (84-118)	101 (84-118)

<sup>181</sup> Los porcentajes proporcionados son sobre el total de datos válidos

<sup>182</sup> Tabaquismo activo (hasta el mes previo al diagnóstico)

<b>Variable</b>	<b>Perdidos (%)</b>	<b>Datos originales (n=189)<sup>181</sup></b>	<b>Imputación (n=3780)</b>
MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <90		62 (33)	1250 (33)
Proteínas totales; mediana (RIQ)	3	7,3 (6,7-7,8)	7,3 (6,7-7,8)
Proteínas totales < 6g/dl; n (%)		23 (12)	466 (12)
Paquipleuritis y/o fibrosis; n (%)	4	123 (65)	2553 (68)
Extensión radiológica; n (%)			
Sin lesiones	2	8 (4)	162 (4)
Unilateral		62 (33)	1249 (33)
Bilateral		118 (62)	2367 (63)
TTD; mediana (RIQ)		8 (5-13)	8 (5-13)

**ANEXO 6. Modelos de regresión multivariante para estudiar los factores asociados con el TTD y la posible colinealidad entre la variable “cavitaciones” y “baciloscopia”**

En la siguiente tabla se detalla el comportamiento del modelo de regresión lineal múltiple expresado en la tabla 20 (modelo 1) tras haber suprimido de forma alternativa las variables “cavitaciones” y “baciloscopia”. Este análisis se realizó ante la presencia de colinealidad entre ambas variables.

Variable	Modelo sin "cavitaciones"		Modelo sin "baciloscopia"	
	$\beta$ <sup>183,184</sup>	p	$\beta$ <sup>185,186</sup>	p
Diabetes	(-)0,5	0,69	(-)1,3	0,3
Infección por el VIH	0,2	0,89	(-)0,2	0,85
Quinolonas previas	2,8	<0,01	2,4	0,02
Expectoración	(-)1,0	0,21	(-)1,6	0,06
Fiebre	0,6	0,44	0,36	0,67
Pérdida de peso	0,5	0,55	0,6	0,54
Leucocitos	$6,5 \times 10^{-5}$	0,81	0,0	0,57
Neutrófilos	$(-)5,5 \times 10^{-5}$	0,83	$(-)6,0 \times 10^{-5}$	0,83
Monocitos	$(-)2 \times 10^{-3}$	0,26	$(-)2 \times 10^{-3}$	0,37
Plaquetas	$(-)1,5 \times 10^{-6}$	0,52	(-)4,1	0,11
PCR	$(-)1,2 \times 10^{-2}$	0,12	$(-)1,7 \times 10^{-2}$	0,05
Función renal <sup>187</sup>	$7 \times 10^{-3}$	0,52	$(-)5 \cdot 10^{-3}$	0,62
Cavitaciones	Ø	Ø	(-)3,7	<0,01

<sup>183</sup> Coeficiente de correlación.

<sup>184</sup> El signo negativo delante del valor de  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.

<sup>185</sup> Coeficiente de correlación.

<sup>186</sup> El signo negativo delante del valor de  $\beta$  indica que la relación es inversamente proporcional.

<sup>187</sup> Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) que utiliza cuatro variables: creatinina, edad, sexo y raza.

Variable	Modelo sin "cavitaciones"		Modelo sin "baciloscopia"	
	$\beta$ <sup>183,184</sup>	p	$\beta$ <sup>185,186</sup>	p
Paquipleuritis y/o fibrosis	(-)1,1	0,20	(-)1,2	0,21
Extensión radiológica <sup>188</sup>	0,8	0,28	0,5	0,54
Tipo de muestra <sup>189</sup>	(-)0,1	0,89	(-)1,0	0,34
Baciloscopia <sup>190</sup>	(-)5,7	<0,01	Ø	Ø

<sup>188</sup> Codificada de la siguiente forma: 2 → bilateral; 1 → unilateral; 0 → sin lesiones.

<sup>189</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → esputo; 0 → otras muestras.

<sup>190</sup> Codificada de la siguiente forma: 1 → positiva (desde el inicio o a lo largo del seguimiento); 0 → negativa.

**ANEXO 7. Modelo de regresión multivariante para estudiar los factores asociados con el TTN. Corresponde al modelo 2 en el que la variable “baciloscopia” se ha sustituido por la variable “cavernas” para estudiar su posible colinealidad.**

Variable (n)	Univariante		Multivariante	
	TTN (días); mediana (RIC)	p <sup>191</sup>	HR <sup>192</sup> (IC 95%)	p <sup>193</sup>
Etanol excesivo				
No (98)	36 (22-61)	0,07	1	0,03
Sí (34)	63 (37-78)		0,5 (0,3-1,0)	
Duración de los síntomas				
≤ 30 días (52)	29 (20-52)	< 0,01	1	0,02
> 30 días (77)	52 (31-78)		0,5 (0,3-0,9)	
Disnea				
No (98)	37 (25-62)	< 0,01	1	0,01
Sí (37)	78 (31-153)		0,4 (0,2-0,8)	
Neutrófilos				
≤ 7.500/μl (83)	34 (24-62)	< 0,01	1	0,01
> 7.500/μl (49)	53 (48-79)		0,4 (0,2-0,8)	
Cavernas				
No (47)	30 (15-50)	< 0,01	1	0,01
Sí (88)	52 (31-78)		0,5 (0,3-0,8)	

<sup>191</sup> Contraste de hipótesis basado en el test de Log-Rank (bivariado)

<sup>192</sup> En la interpretación de la *Hazard Ratio* ténganse en cuenta las siguientes consideraciones: El valor nulo es 1 (igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo), una HR > 1 indica más riesgo de producción del evento (en nuestro caso la "negativización") en el grupo que la presenta y una HR < 1 supone un menor riesgo en el grupo que la presenta (es decir mayor,TTN).

<sup>193</sup> Regresión de Cox (multivariante)

