

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

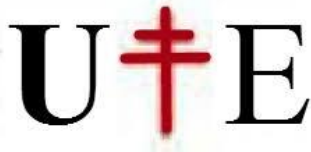
WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**EVALUACIÓN DE HERRAMIENTAS PARA UN MANEJO
ASISTENCIAL MÁS PERSONALIZADO, INTEGRAL Y
EFICAZ PARA LAS PERSONAS CON TUBERCULOSIS**

Arantxa Romero Tamarit



Evaluación de herramientas para un manejo asistencial más personalizado, integral y eficaz para las personas con tuberculosis

Arantxa Romero Tamarit

Unitat de Tuberculosi Experimental. Fundació Institut d'investigació en Ciències
Hospital Germans Trias i Pujol
Agència de Salut Pública de Barcelona
Hospital Universitario Vall de Hebrón - Servicio de Enfermedades infecciosas

Programa de Doctorado en Microbiología
Departamento de Genética y Microbiología
Universitat Autònoma de Barcelona
2023

Directores:

Cristina Vilaplana Massaguer
Joan Pau Millet Vilanova
Adrián Sánchez Montalvá

Tutor:

Pere-Joan Cardona i Iglesias

Dedicada a mi familia y amig@s

AGRADECIMIENTOS

Primero de todo, quisiera dar las gracias a mi directora de tesis Cristina Vilaplana, por todo su apoyo y su implicación. A nivel profesional me has enseñado muchas cosas, así me quedo con un gran proceso de aprendizaje, y con un gran ejemplo de liderazgo. Muchas gracias por creer en mí, por darme el espacio que necesitaba en los momentos más difíciles y por recordarme siempre que “tot sortirà bé”.

También quiero agradecer a Joan Pau y Adrián, su ayuda y su apoyo como codirectores. Muchísimas gracias por vuestros comentarios y por estar siempre disponibles. Ha sido muy importante para mí saber que podía contar con vosotros en cualquier momento.

A todo el equipo de la UTE involucrado en el proyecto y con quien he tenido la suerte de trabajar, Kaori, Nino, Lili, y Laura, gracias por vuestras ganas, por vuestra disposición y por ser siempre tan majas conmigo, desde la distancia siempre me habéis hecho sentir parte del equipo. Ha sido un placer trabajar con vosotras. Gracias también a Albert y a Marta.

En el camino he tenido la suerte de trabajar con María Munar y María Llopis. Gracias, por tener siempre una actitud tan positiva y proactiva. Me ha encantado coincidir con vosotras.

Muchas gracias, Xavi Vallès, por tu tiempo, tu paciencia y por estar dispuesto siempre a explicar y solucionar dudas en cualquier momento.

Quiero dar las gracias a todos y cada uno de los investigadores del proyecto Stage-TB de los centros, tanto clínicos, personal de enfermería y microbiología. A lo largo de estos 5 años ha sido un verdadero placer trabajar con vosotros. Siempre dispuestos a colaborar con la mejor de las actitudes. Gracias de verdad por vuestra ayuda.

Quiero agradecer a Jesús Ospina y su equipo de Agentes de Salud Comunitario de la ASPB, su colaboración en el proyecto, y a todas las personas que de alguna manera han participado y siguen participando en él.

También, a mis compis de VHIO, quiero darles las gracias por los ánimos en los últimos meses.

Gracias a todas las “*Deesas*” por darme esa vidilla tan necesaria en estos últimos meses, por ir restando conmigo, los domingos que quedaban para acabar, y por recordarme en la recta final, que ya había llegado al Km 9 de esta cursa. Por cierto, *tornarem...*

Me gustaría también dar las gracias a todas esas personas que han estado a mi lado durante todo este tiempo, aunque en muchas ocasiones ha sido en la distancia. Gracias Vero, incondicional siempre presente y dispuesta a echar una mano. Montsiña, dándome ese apoyo y esa energía en la medida que lo necesitaba. Vigueto, Lau, Jutis, gracias por hacerme sentir que estabais ahí, dándome energía. Gracias también Alfredo, por esos consejos y por tu tiempo.

Quiero dar las gracias también a mi familia, por cuidarme y hacerme saber que siempre estáis ahí. Y por último, a la persona más importante, GRACIAS Weka, por estar a mi lado siempre y por no dejarme caer ni en los momentos más complicados. Contigo al lado, siempre todo parece más fácil y posible.

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	14
ABREVIACIONES	17
INTRODUCCIÓN	21
1. GENERALIDADES DE LA TB	21
1.1 Transmisión y patogénesis	21
1.2 Tipos de respuesta inmunitaria	22
1.3 Tipos de TB	24
1.4 Diagnóstico de la TB	25
1.5 Tratamiento	27
1.6 Datos epidemiológicos de la TB	28
2. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	32
2.1 Medidas utilizadas en la evaluación de la respuesta al tratamiento	32
2.1.1 Síntomas	33
2.1.2 Evaluación radiológica	34
2.1.3 Negativización del esputo	34
2.1.4 Parámetros inflamatorios	35
3. SECUELAS DE LA TB	38
3.1 Físicas	38
3.2 Calidad de vida	40
3.3 Salud mental	41
JUSTIFICACIÓN	45
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	50
1. HIPÓTESIS	50
2. OBJETIVOS	50
METODOLOGÍA	55
1. METODOLOGÍA OBJETIVO 1	55
1.1 Diseño del estudio	55
1.2 Criterios de inclusión y de exclusión	56
1.3 Aspectos éticos	56
1.4 Cálculo tamaño de la muestra	57
1.5 Calendario de visitas del estudio	57
1.6 Variables recogidas	59
1.7 Procedimientos operacionales estandarizados	63
2. METODOLOGÍA OBJETIVO 2	69
2.1 Recategorización de variables	70
2.2 Resultados evaluados	72
2.3 Análisis estadístico	72
3. METODOLOGÍA OBJETIVO 3	74
3.1 Recogida de datos	74
3.2 Conversión de la escala	74
3.3 Escala de síntomas	77
3.4 Análisis estadístico	77
RESULTADOS	82

1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1 Y 2	82
1.1 Implementación de estrategias concretas o individualizadas.....	82
1.2 Descripción de la cohorte	84
1.3 Factores predictores de la evolución de la enfermedad	102
2. RESULTADOS OBJETIVO 3.....	106
2.1 Descripción de la cohorte	106
2.2 Descripción de los resultados BCN-Q	107
2.3 Puntuación BCN-Q a lo largo del tiempo	109
2.4 Puntuación BCN-Q-18 según variables demográficas.....	111
2.5 Impacto de las variables microbiológicas en la puntuación BCN-Q	115
2.6 Correlación entre la puntuación BCN-Q-18 y los datos clínicos	116
2.7 Resultados multivariantes de la BCN-Q	117
DISCUSIÓN.....	123
CONCLUSIONES	141
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	146
REFERENCIAS	151
ANEXOS	166

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y transmisible sobre todo por vía aérea causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). El diagnóstico de la TB se realiza mediante la observación de los síntomas, la realización de imágenes radiográficas y la confirmación con pruebas de laboratorio. El seguimiento del tratamiento se basa en el estado microbiológico combinado con la evaluación analítica, clínica y radiológica. La gestión del control de la enfermedad tiende a priorizar la curación de las personas, realizar un buen estudio de contactos, cribado y detección de brotes epidémicos. Aunque esto es crucial desde el punto de vista de la salud pública, no aborda el impacto físico, mental y social de la persona con TB, que interfieren en su evolución clínica y en su calidad de vida (CdV). Existe una falta de herramientas satisfactorias que ayuden a monitorizar la eficacia de la terapia antituberculosa, lo que impide una gestión personalizada de las personas con TB. Además, la percepción de las personas sobre su enfermedad y su estado de salud, es decir, su CdV, están poco documentadas, y no existe ninguna herramienta estandarizada para ello. La utilización de nuevas herramientas en el manejo habitual de la TB puede tener un impacto positivo en la atención integral de las personas afectadas, permitiendo así una gestión más personalizada y eficaz de la enfermedad.

Por ello, el objetivo de esta tesis es conocer el impacto que tiene la TB en las personas del área metropolitana de Barcelona en el periodo 2018-2021 a partir de la evaluación continuada de la clínica, de ciertos parámetros inflamatorios (PIs) y microbiológicos, así como el impacto sobre su CdV con la finalidad de conseguir un manejo asistencial personalizado.

Para llevarla a cabo se ha realizado un estudio prospectivo longitudinal en 5 hospitales de Barcelona, en el que han participado 81 adultos y 13 niños. Los valores de PCR, VSG, RNL y MLR, así como la presencia de síntomas, disminuyeron significativamente con el tiempo en ambos grupos. Los niveles más altos de PIs al inicio del estudio se asociaron con una mayor carga bacilar en el esputo y síntomas persistentes. La gravedad clínica al inicio predijo una conversión del esputo tardía. Además, el deterioro pulmonar autodeclarado persiste en todos los individuos después de seis meses. La salud mental mejoró durante el seguimiento, aun así, son necesarias nuevas estrategias para la detección de alteraciones psicológicas durante el proceso de TB. El uso de un cuestionario adaptado del BCN-Q-18, nos permite evaluar el impacto de la TB en la vida de los

pacientes a lo largo del tiempo, identificándose el sexo y la carga bacilar como factores clave que influyen en la puntuación de la CdV.

Los valores de PCR, VSG, RNL y RML podrían utilizarse a nivel clínico para advertir sobre la evolución del proceso de TB. Además, el impacto pulmonar de la TB puede estar infravalorado en el tratamiento de los pacientes y debería fomentarse su detección con el fin de aplicar medidas cuando sea necesario. Finalmente, el cuestionario BCN-Q-18 podría ser utilizado durante el manejo clínico de los pacientes, para calibrar el efecto de la enfermedad en la CdV de los individuos afectados.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious and communicable mainly airborne disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). The diagnosis of TB is made through the observation of symptoms and radiographic imaging and confirmed through laboratory tests. Treatment monitoring is based on microbiological status combined both with analytical, clinical, and radiological evaluation. Disease control management tends to prioritize the cure of individuals, good contact tracing, screening, and outbreak detection. While this is crucial from a public health perspective, it does not address the physical, mental, and social impact of a person with TB, which can interfere with its clinical course and quality of life (QoL). There is a lack of optimum tools to monitor the effectiveness of anti-tuberculosis therapy, hindering a personalized management of individuals with TB. Furthermore, people's perception of their illness and health status, i.e., their QoL, are poorly documented, and there is no standardized tools for assessing it. The use of new tools in routine TB management could have a positive impact on the comprehensive care of affected individuals, allowing for a more personalized and effective disease management.

Therefore, the aim of this thesis is to know the impact that TB has on people in the metropolitan area of Barcelona in the period 2018-2021 based on the continuous o clinical evaluation, the study of certain inflammatory parameters (IPs) and microbiological parameters, as well as its impact on QoL, being the goal to achieve a personalized healthcare management.

To accomplish this, a prospective longitudinal study was conducted in five hospitals in Barcelona, involving 81 adults and 13 children. PCR, ESR, NLR, and MLR values, as well as the symptomatic burden significantly decreased over time in both groups. Higher levels of PIs at the beginning of the study were associated with a higher bacillary load and persistent symptoms. Clinical severity at the outset predicted late sputum conversion. Additionally, self-reported pulmonary respiratory deterioration persisted in all individuals after six months. Mental health improved during follow-up; however, new strategies are needed to detect psychological disturbances during the TB process. The use of a modified BCN-Q-18 questionnaire allows us to assess the impact of TB on patients' lives over time, with gender and bacillary load identified as key factors influencing QoL scores.

ESR, PCR, NLR, and MLR values could be used clinically to warn of TB progression. Moreover, the pulmonary impact of TB may be underestimated during the treatment and should be actively screened for when necessary. Finally, the BCN-Q-18 questionnaire could be used during clinical management to gauge the disease's effect on the QoL of affected individuals.

ABREVIACIONES

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASC	Agentes de Salud Comunitarios
ASPB	Agencia de Salud Pública de Barcelona
AUC	<i>Area under curve (área bajo la curva)</i>
BAAR	Bacilos ácido-alcohol resistentes
BBDD	Base de datos
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>
BCN-Q	Cuestionario de Barcelona
CdV	Calidad de vida
CdVRP	Calidad de vida reportada por el paciente
CEI	Comité de Ética de Investigación
CI	Consentimiento Informado
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CRDe	Cuaderno de recogida de datos electrónico
DM	Diabetes mellitus
E	Etambutol
EPPT	Enfermedad pulmonar posttuberculosa
FC	Frecuencia cardíaca
FR	Frecuencia respiratoria
GB	Glóbulos blancos
H	Isoniazida
HIP	Hoja de información al paciente
HJSDD	Hospital Sant Joan de Déu
IGRA	Ensayos de liberación de interferón-gamma
IMC	Índice de masa corporal
ITBL	Infección tuberculosa latente
MDR	Multi resistente
MGIT	<i>Mycobacteria Growth Indicator</i>
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización mundial de la salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva

PI	Parámetros inflamatorios
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
PPD	<i>Purified protein derivated</i>
R	Rifampicina
RM	Resonancia magnética
RML	Ratio monocitos-linfocitos
RNL	Ratio neutrófilos-linfocitos
Rx	Radiografía de tórax
S	Sensibilidad
SGRQ	<i>Saint George Respiratory Questionnaire</i>
SSCC	Serveis Clínic
TAC	Tomografía axial computarizada
TB	Tuberculosis
TBD	Tuberculosis diseminada
TBEP	Tuberculosis extrapulmonar
TBP	Tuberculosis pulmonar
TNF	Factor de necrosis tumoral
TST	<i>Test skin test</i>
UTE	Untiat de Tuberculosi Experimental
VB	Visita basal
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de sedimentación glomerular
XDR	Extremadamente resistente
Z	Pirazinamida

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES DE LA TB

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y transmisible causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que ha sido motivo grandes desafíos a lo largo de la historia de la humanidad por sus implicaciones a nivel social y de salud pública. Se cree que las primeras infecciones por Mtb en humanos ocurrieron en África oriental hace unos 3 millones de años, pero no es hasta marzo de 1882 que el Dr. Robert Kock descubre por primera vez el bacilo de la Mtb, también llamado bacilo de Kock (1). Este hecho supuso un gran paso en la historia del control de la enfermedad, ya que si se conocía el agente causal se podía iniciar una carrera por encontrar un tratamiento eficaz, optimizar las técnicas diagnósticas e instaurar medidas de protección individual y comunitaria (2).

Actualmente se han descrito más de 120 especies de micobacterias caracterizadas por tener una pared celular con elevado contenido lipídico que las hace ácido-alcohol resistentes, lo que permite visualizarlas después de ser teñidas con colorantes específicos. Se llama complejo Mtb al conjunto de micobacterias que causan TB en hombre y animales, y engloba al 95% de las micobacterias, con más de un 95% de homología en su ácido desoxirribucleico (ADN), pero con características diferentes en el manejo de pacientes a nivel clínico y epidemiológico. Este complejo lo forman *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M.bovis BCG*, *M. africanum*, *M. Microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, y *M. canetti*(3)(4).

1.1 Transmisión y patogénesis

La infección por TB se produce cuando una persona entra en contacto con Mtb y se contagia. Mtb es un bacilo gram positivo aeróbico que se transmite de persona a persona por vía aérea a través de unas gotitas infecciosas de 1-5 micras, que se generan cuando las personas infectadas hablan, cantan, gritan o estornudan y que tienen capacidad de llegar a los alveolos pulmonares, pudiendo dar lugar a la primoinfección (5). Las personas con mayor capacidad para infectar serán aquellas con TB en el árbol respiratorio son las únicas que contagian (6).

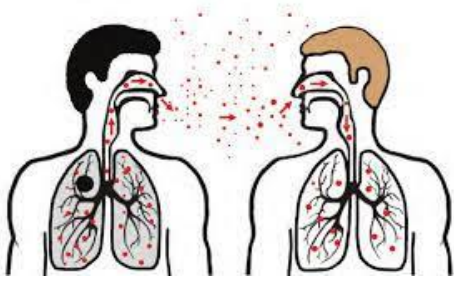


Figura 1: Transmisión de la TB. Fuente: CDC. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Available from: [https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf\(5\)](https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf(5))

Sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas llegarán a desarrollar la enfermedad (10%) ya que normalmente los bacilos que llegan a los alveolos son fagocitados por los macrófagos alveolares que van a secretar diversas enzimas proteolíticas ($\text{TNF}\alpha$ e $\text{IFN}\gamma$) para destruirlos. En los alveolos pulmonares se va a producir una alveolitis exudativa, en la que los macrófagos intentan eliminar a las micobacterias. Durante la primoinfección, a partir de esta reacción los linfocitos T acuden al lugar de la infección, comenzando la respuesta inmunitaria medida por células, para intentar eliminar la infección del organismo o controlar la propagación de Mtb mediante la formación de granulomas. Si no ha habido una infección masiva, esta fase puede detenerse, pero la infección también puede avanzar hacia los ganglios paratraqueales o mediastínicos. Entre 2-10 semanas tras la infección, comienza la respuesta inmunológica celular mediada por los antígenos de las micobacterias. Los macrófagos van a reconocer a estos antígenos y los linfocitos T van a estimular la transformación de los macrófagos en unas células epiteliales llamadas células de Langhans que están especializadas en controlar la infección por micobacterias(7), dando lugar a una estructura estratificada con una capa de linfocitos rodeando una capa rica en macrófagos. Este granuloma que contiene bacilos, aunque es estable y suprime la progresión a enfermedad activa en individuos, no es capaz de eliminar el patógeno. Los bacilos pueden sobrevivir en el granuloma durante décadas(8).

1.2 Tipos de respuesta inmunitaria

Existe una inmunidad innata capaz de luchar contra Mtb que va a ser determinante para limitar la enfermedad. Estas células inmunitarias innatas van a establecer el equilibrio entre la respuesta inmunitaria protectora y patógena en la TB. Dependiendo de la respuesta inmunitaria de cada individuo infectado, clásicamente se han definido 3

situaciones diferentes que se pueden dar tras la exposición a Mtb. La primera de ellas engloba a aquellas personas capaces de eliminar por completo la bacteria del organismo y, por tanto, no desarrollarán la enfermedad, serán personas sanas no infectadas. En segundo lugar, en la mayoría de las personas expuestas a Mtb, la respuesta inmune innata no protege frente a la infección, aunque sí que puede limitar su crecimiento y ofrecer cierta protección, dando la infección tuberculosa latente (ITBL). Este segundo grupo de personas se considera que están en un estado de latencia, pudiendo reactivarse la enfermedad en aquellas situaciones en las que el sistema inmunitario pueda verse comprometido como coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malnutrición, hábitos tóxicos, sepsis, algunos fármacos, ciertas comorbilidades, etc. Casi la mitad de las personas con infección tuberculosa latente, enfermarán entre 2-5 años siguientes a la infección. Por último, la TB activa se dará en el 10% de los casos infectados aproximadamente. En estos se da un fallo de la respuesta inmune y la persona infectada desarrollará la enfermedad tuberculosa en un primer momento(9)(8).

Recientemente, se ha visto que el espectro de la ITBL a la TB activa es mucho más complejo e incluye diferentes estados dependiendo de los cambios en la inmunidad del huésped y las comorbilidades. Estas situaciones están reguladas por la actividad metabólica del Mtb y, por la inmunidad innata y adquirida del huésped. En este nuevo espectro se han definido 5 etapas: 1) individuo que ha eliminado la infección mediante respuesta inmune innata, 2) individuo que ha eliminado la infección mediante respuesta inmune adquirida, 3) infección tuberculosa latente, que puede dar lugar a TB clínica. 4) La TB subclínica puede cursar con signos y síntomas o sin ellos. En este estado se darán cultivos positivos, pero con baciloscopia negativa por la baja carga bacilar. Por lo tanto, esta etapa es potencialmente infecciosa. 5) Por último, se define el estado de TB activa con una replicación activa de Mtb(10)(11).

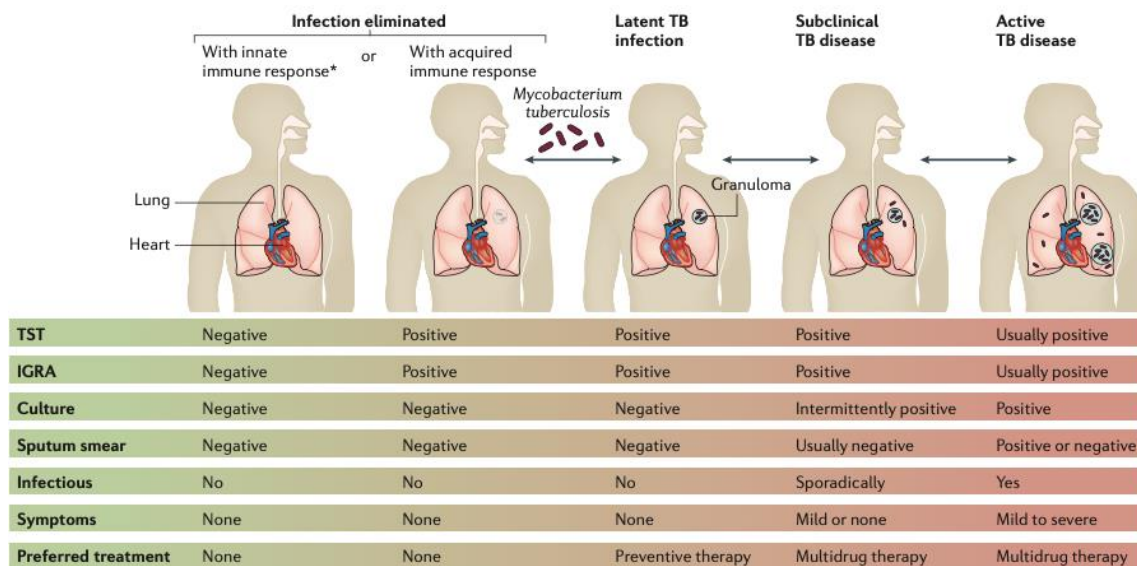


Figura 2: El espectro de la tuberculosis: desde la infección por *Mycobacterium tuberculosis* hasta la tuberculosis activa (pulmonar)(10).

1.3 Tipos de TB

La TB es una enfermedad sistémica que puede afectar a cualquier parte del organismo pero se manifiesta principalmente en forma de afectación pulmonar (aproximadamente un 70%) dando lugar a la TB pulmonar (TBP)(12). La OMS describe la TBP como cualquier caso de TB diagnosticado clínica o bacteriológicamente que afecta al parénquima pulmonar o al árbol traqueobronquial, incluyendo la TB miliar. Por otra parte, la TB extrapulmonar (TBEP) se define como cualquier caso confirmado bacteriológicamente o diagnosticado clínicamente de TB que afecte a órganos distintos de los pulmones, como la pleura, los ganglios linfáticos, el abdomen, el tracto genitourinario, la piel, las articulaciones y los huesos o las meninges. Un paciente con TBP y extrapulmonar debe ser clasificado como un caso de TBP(13).

La TBEP ocurre cuando Mtb viaja principalmente, desde los pulmones como foco primario, a través de la sangre a los ganglios linfáticos y a otros órganos, activándose así, la respuesta inmunitaria celular que genera protección mediante la formación de granulomas encapsulados con bacilos en su interior. La TBEP suele desarrollarse años después cuando se produce una inmunosupresión, como la edad, sexo femenino, VIH o ciertas comorbilidades, que producen una reactivación de los granulomas y como consecuencia el desarrollo de la enfermedad tuberculosa(12)(14). Menos del 2% de los casos, se considerarán TB diseminada (TBD) cuando están afectados por Mtb más de 2

órganos en un mismo paciente. Esta última es la forma más grave de TB con una mortalidad mucho más elevada si la comparamos con la TBP o la TBEP. Tanto la TBEP como al TBD van unidas a una clínica inespecífica y en ocasiones será difícil el acceso para la toma de muestras, lo cual puede provocar que desde la clínica, en ocasiones, sea un enfermedad poco considerada, que lleva a que ambas estén unidas a un retraso diagnóstico para nada despreciable(15).

1.4 Diagnóstico de la TB

Una de las estrategias globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el control de la TB consiste en la realización del estudio de contactos y el cribaje de la ITBL, para poder detectar y tratar no sólo nuevos casos sino a las personas infectadas por Mtb con un riesgo elevado de reactivación, y así poder evitar el desarrollo de nuevos casos de TB, y en última instancia cortar la cadena de transmisión precozmente (16)(17). Aproximadamente un cuarto de la población mundial está infectada por Mtb(18). En el caso de ITBL no existe un *gold standard* para su diagnóstico, ya que no existe una prueba que identifique directamente la bacteria en su estado latente. Actualmente el diagnóstico de la ITBL se basa en la detección de la respuesta inmunitaria celular a los antígenos micobacterianos. A continuación, se describen las dos pruebas más utilizadas. Una de ellas es el test de la tuberculina (TST del inglés *Test skin test*) o test de Mantoux, una prueba intradérmica que consiste en inyectar un derivado proteico purificado (PPD del inglés *purified protein derivated*) en el antebrazo para medir la reacción de induración al cabo de 48 a 72 horas. Una induración de 15 mm o más se considera indicativa de una infección micobacteriana pasada o reciente. En España, la prueba se considera positiva cuando la induración es ≥ 5 mm en personas que no han sido vacunadas con BCG (del inglés *Bacillus Calmette-Guerin*), y más de 10mm en personas que están previamente vacunadas. Una de las limitaciones del TST es que no puede diferenciar entre la infección por Mtb, la vacunación con BCG y la exposición a micobacterias ambientales no tuberculosas, por eso para las personas previamente vacunadas con BCG, la interpretación de la TST es compleja. La gran ventaja de la TST es que se puede utilizar ampliamente en los países en desarrollo debido a su bajo coste, el no necesitar de un laboratorio y ser de fácil implementación, aunque requiere cierta experiencia y formación, además de 2 visitas, una de administración y otra de lectura e interpretación. La otra de las pruebas más utilizadas es un test sanguíneo que detecta respuesta celular de las células

inmunitarias tras la exposición a antígenos específicos de la TB Mtb (ensayos de liberación de interferón-gamma o IGRA). La técnica con IGRAs nos permite discriminar personas vacunadas con BCG e infectadas con otro tipo de micobacterias y son muy utilizadas en niños(16)(19)(20)(21)(17).

Por otra parte, las personas infectadas con Mtb están en riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que se conoce como TB activa. El diagnóstico diferencial a nivel clínico es complicado porque la sintomatología suele ser inespecífica (tos productiva o no de más de 2 semanas, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga, hemoptisis, dolor torácico). En los casos de TBP las técnicas de imagen para visualizar nódulos pulmonares compatibles tienen más de un 95% de sensibilidad. Además, hay que destacar que, por su importante implicación en salud pública a nivel de control y prevención, las técnicas bacteriológicas de detección de bacilos Mtb, que son las más específicas y las aceptadas para el diagnóstico de TB. Estas técnicas incluyen la baciloscopia a partir de técnicas de tinción ácido-resistentes como la de Ziehl-Neelsen o con fluorocromos y el cultivo de muestras, el cual está considerado el *gold standard* en el diagnóstico de la TB, por ser más específico que la baciloscopia, y en la confirmación de TB junto con técnicas de identificación. El cultivo de las muestras, puede realizarse en medio sólido, siendo el más comúnmente utilizado el Löwenstein-Jensen cuya mayor inconveniente es el tiempo de crecimiento de las micobacterias, y el medio líquido, con el que se acorta el tiempo de detección, siendo el MGIT (del inglés, *Mycobacteria Growth Indicator*), uno de lo más utilizados(22). El cultivo se debe realizar en todos los pacientes en los que se sospeche de TB siempre que sea posible. No olvidemos que se pueden dar circunstancias en las que la obtención de muestras se convierta en una tarea difícil. Otra ventaja del cultivo es la realización del estudio de sensibilidad a fármacos. Por el contrario, podemos decir que uno de los mayores inconvenientes que presenta el cultivo es el largo periodo de tiempo que precisa para la obtención de resultados, aunque también hay que tener en cuenta que un laboratorio de micobacterias requiere de una logística compleja registro de actividad, formación continuada, programas de control de calidad, etc... En nuestro medio se utiliza la baciloscopia y el cultivo principalmente, y muchos laboratorios también están incorporando técnicas moleculares como una alternativa para diagnósticos Mtb, como es el caso del GenXpert, que ofrece un diagnóstico bacteriológico rápido y además ofrece la posibilidad de conocer la susceptibilidad a la rifampicina. Existen otras técnicas de diagnóstico que se utilizan en menor medida, como las técnicas moleculares (PCR del

inglés *polymerase chain reaction*) o la realización de técnicas histológicas a partir de muestras de lesiones obtenidas a partir de técnicas invasivas como biopsias o cirugía(21)(3)(23)(17).

Todas estas técnicas adquieren un valor especial en el caso de la TBEP, en las que tener un elevado índice de sospecha clínico será crucial para poder llegar a un diagnóstico. En función de la localización de la lesión y de la carga bacilar, estos métodos de diagnóstico descritos nos aportarán diferentes grados de sensibilidad y especificidad(12).

Desarrollar la enfermedad tuberculosa es el resultado de la interacción entre el entorno, el individuo y el agente patógeno. Además, se ha demostrado que existen factores de riesgo que pueden predisponer a sufrir la enfermedad activa, como la coinfección con el VIH, inmunodeficiencias, la diabetes mellitus, el hacinamiento de las personas, el estado nutricional o la pobreza. En los últimos años se ha visto que ciertas características genéticas de las personas afectadas y de la virulencia del Mtb están relacionadas con el desarrollo de TB activa y con su gravedad(24).

1.5 Tratamiento

En las bases del tratamiento actual de la TB, se considera que un régimen terapéutico es apto para ser utilizado cuando cura a más del 95% de los pacientes y provoca, en menos del 5% de los tratados, intolerancias graves. La elección del mejor tratamiento se basará en la elección de fármacos con alto poder bactericida y esterilizante y con bajo número de recidivas, de efectos secundarios y que sean aceptados y tolerados. Además se intentará administrar los fármacos en preparados combinados en dosis fijas medicamentosas para facilitar la adherencia al tratamiento y evitar así el fracaso del tratamiento y el desarrollo de resistencias(21)(25).

El tratamiento universal recomendado para la TB sensible, consiste en la administración de cuatro fármacos de primera línea durante los 2 primeros meses en un régimen combinado de isoniacida (H) y rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) y 4 meses más sólo con IHN y R (2RHZE/4RH)(26). Este régimen será modificado en los casos de TB multirresistente o extremadamente resistente (MDR y XDR)(27)(25).

1.6 Datos epidemiológicos de la TB

La TB es una enfermedad transmisible, curable y prevenible. En 1993, la OMS declaró la TB emergencia de salud pública mundial(28) y, aunque Mtb es un patógeno bien estudiado y con agentes antimicrobianos eficaces para combatirlo, sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con graves consecuencias socioeconómicas (18).

La pandemia del Covid-19 produjo una gran interrupción del sistema sanitario, como es la falta de profesionales disponibles en TB, debido a los cambios organizativos que se establecieron para dar respuesta a la pandemia, o la propia respuesta social a la pandemia, que produjo cambios en aspectos como los patrones de visita. Aquellas patologías infecciosas con afectación pulmonar podrían haber sufrido un impacto mayor por la movilización de profesionales especialistas a la atención del Covid-19, dando lugar a un infradiagnóstico e infranotificación. Una de las consecuencias de la pandemia fue el descenso en el número de personas diagnosticadas con TB. (29).

A nivel mundial, antes de la pandemia de Covid-19, la TB era una de las diez primeras causas de muerte en todo el mundo y la principal causa de muerte por un único agente infeccioso (30). Según el último informe de la OMS, en el 2020 se produjo una reducción del 18% respecto al 2019 en el número de notificaciones, pasando de 7,1 millones a 5,8 millones de personas diagnosticadas a nivel mundial. Estas cifras no se veían desde el año 2012. En el año 2021 ya se consiguió volver a cifras del 2016-2017, con 6,4 millones de personas diagnosticadas. La OMS estima que, aproximadamente 10,6 millones de personas desarrollaron TB en 2021 en todo el mundo, viéndose un aumento del 4,5% en comparación con el año 2020 en el que se estimó 10,1 millones(18).

Según la OMS, el 90% de la reducción en el número de diagnósticos de TB en 2020 corresponde a 10 países, y de estos, sólo 3 (India, Indonesia y Filipinas) se llevan el 67% de la reducción. Se pueden observar diferencias en las tendencias de notificación por región y por país, que pueden ser debidas a la pandemia de covid-19, las diferentes oleadas y su gravedad, y a la resiliencia de los diferentes sistemas sanitarios(30)(18).

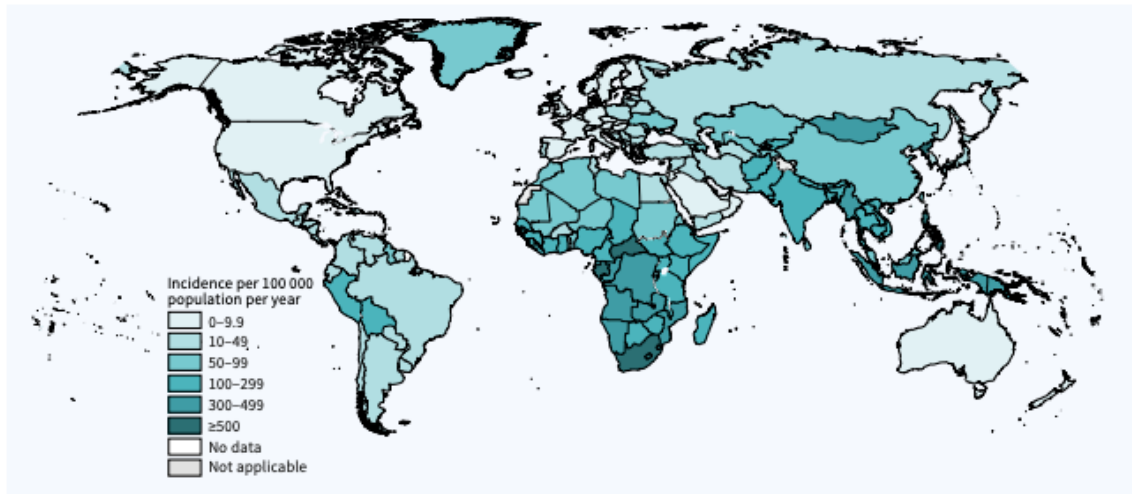


Figura 3: Incidencia de TB estimada a nivel mundial, 2021. Fuente: Ginebra: World Health Organization. Global Tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>(18).

Hasta 2019 el patrón global de las muertes por TB a nivel mundial era descendente. La estimación de la OMS del número de muertes ocurridas en 2021 es de 1,4 millones entre personas VIH negativo y 18.7000 entre personas VIH positivo. Esto supone un aumento de muertes en comparación con 2020 (1,5 millones) y 2019 (1,4 millones). Esta tendencia se ha observado en 4 de las 6 regiones de la OMS. En la Región Africana hubo un continuo descenso en 2020 y 2021 y en la Región del Este Mediterráneo aumento en 2019 y 2020 y después descendió entre 2020 y 2021(18).

Actualmente la pandemia del Covid-19 sigue teniendo un impacto en el manejo de la TB. Los buenos datos que se estaban viendo hasta 2019 a nivel global todavía no se han recuperado, siendo cada vez más complicado llegar a cumplir con los objetivos de la “End of TB Strategy” a nivel mundial para el 2035(18). El aumento del número de personas no diagnosticadas, causa inevitablemente un aumento en el número de muertes y en el número de contagios, a pesar de que hemos de tener en cuenta que las restricciones establecidas durante la pandemia del Covid-19 pudieron frenar la transmisión(18).

- Europa

En el año 2020 se notificaron 163.602 casos incidente en 51 de los 53 países de la Región Europea de la OMS. Esto supone una disminución del 24% en los casos notificados de TB nuevos y recaídas, entre 2019 y 2020. Esta tendencia a la baja en las notificaciones de TB se debe al impacto de la pandemia de Covid-19 en la detección y notificación de casos de TB(31).

En la Región Europea de la OMS, en 2020 se estima una incidencia de 25 casos cada 100.000 habitantes, lo que corresponde a unos 231.000 casos nuevos y recaídas de TB. Esta cifra representa el 2,3% de TB mundial(31).

Desde el año 2000, el número de casos de TB en la Región Europea de la OMS ha ido disminuyendo. Durante el periodo 2011-2020, el descenso medio anual de la tasa de incidencia de TB fue del 5,2%, y de un 6,4% sólo entre 2019 y 2020. La reducción acumulada para el periodo 2015-2020 fue del 25%, lo que indica que se llegó al objetivo marcado por la “End of TB strategy” de reducir la tasa de incidencia de la TB en 2020 en un 20% con respecto al 2015(31).

Se estima que en el año 2020 hubo 21.000 muertes entre los casos que eran VIH negativo (2,3 muertes cada 100.000 habitantes). Entre 2011 y 2020 la tasa de mortalidad en la región disminuyó un 54%. Antes del 2019 la tasa de mortalidad se mantuvo constante durante los últimos 20 años, por el impacto de la pandemia Covid-19 que provocó una disminución de los diagnósticos y del número de tratamiento y el consecuente aumento de las muertes por TB por las alteraciones de la atención de los servicios de TB(31).

- Cataluña y Barcelona

En Cataluña, el impacto ha ido en la misma dirección que lo evidenciado a nivel mundial y europeo. Durante periodo de tiempo entre 2008 y 2016, la disminución en la incidencia anual media fue de un 6% (22,2 a 13,3 casos cada 100.000 habitantes) mientras que en los años 2017 y 2018 fue del 1,2% (13,2 y 13 casos cada 100.000 habitantes, respectivamente). El año 2019 la incidencia anual volvió a subir un 8,5% (14,1) pero en 2020 hubo un descenso del 23,4% con respecto al 2019. En el 2020 se notificaron 830 casos, lo que corresponde a una incidencia de 10,7 casos cada 100.000 habitantes(32)(33). En el año 2021 se notificaron 969 casos de TB, que corresponde a una incidencia de 12,5 casos cada 10.000 habitantes y un aumento del 16,7% respecto al 2020(34).

Durante la pandemia se mantuvo un alto retraso diagnóstico. Mientras que para los casos de TBP en el 2019 fue de 58 días, en el 2020 esta cifra se redujo hasta 49 días. Por el contrario, para los casos de TBEP se pasó de una mediana de 58 días en el 2019 a 64 días en 2020(29).

En el año 2020, en Cataluña también se vio un aumento de casos sin tratamiento completado (11,2% al 14,8%), una disminución del estudio de contactos (91,7% al 73%) y un 50% menos de brotes declarados, con respecto al 2019(29).

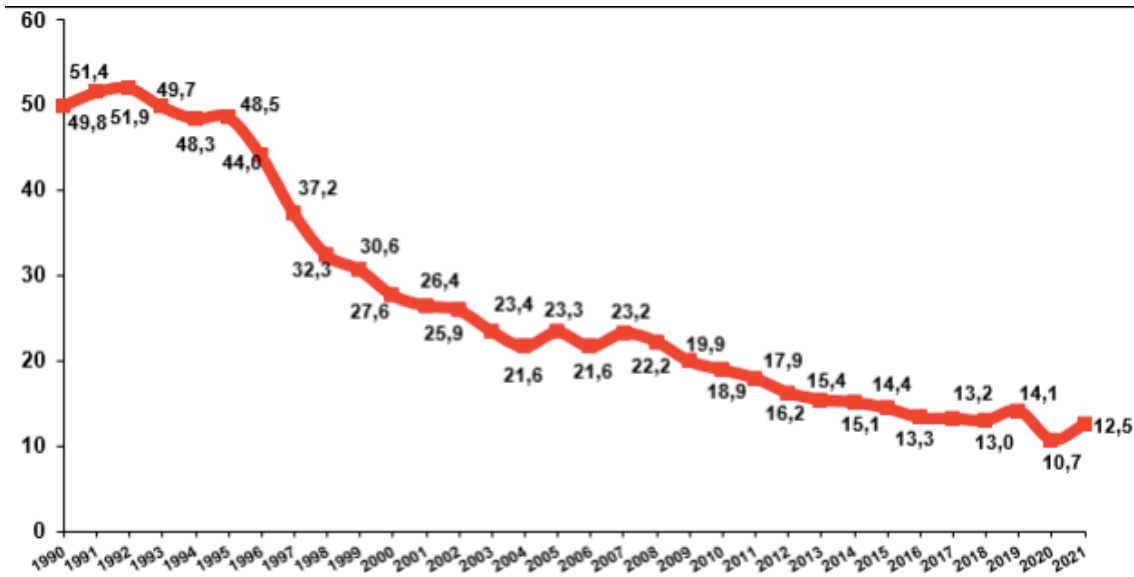


Figura 4: Evolución de la incidencia de TB en Cataluña. 1990-2021(33)

Respecto a la ciudad de Barcelona, durante el año 2021 se detectaron 378 casos de TB (TB) lo que equivale a una tasa de incidencia de 15 casos cada 100.000 habitantes. Esto significa que se hubo un aumento del 2% en la incidencia respecto al año anterior probablemente debido a COVID-19. La TB es más frecuente en hombres, a pesar que haber aumentado un 25% en mujeres y haber disminuido un 9 % en hombres desde el 2020(35).

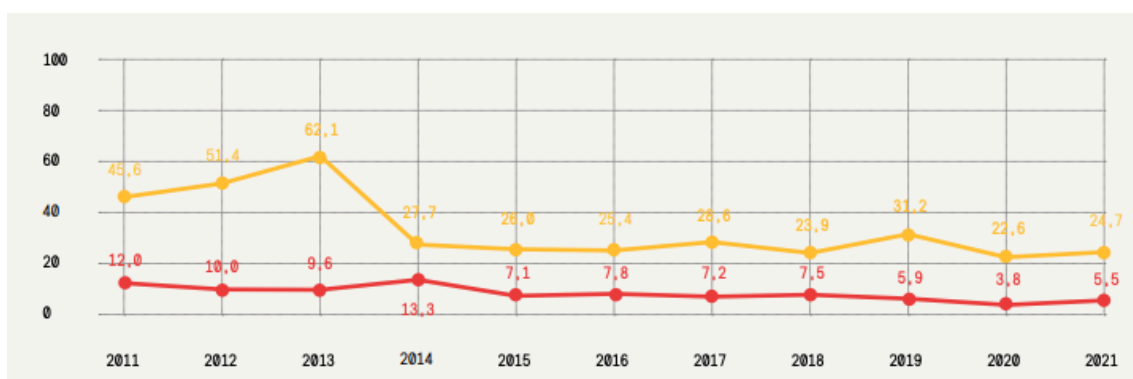


Figura 5: Evolución de la incidencia de TB según sexo en Barcelona. 2011-2021 (35)

2. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En los últimos diez años se han realizado importantes avances en el diagnóstico de la TB y en el desarrollo de nuevos tratamientos, pero una de las prioridades en investigación ha sido la identificación de nuevos regímenes que permitieran acortar la duración del mismo, sin que ello suponga un incremento en el riesgo de recurrencias. Los ensayos clínicos resaltan la importancia de evaluar la respuesta a las nuevas pautas de tratamiento a partir de la conversión del cultivo al mes 2 de tratamiento por su posible relación con el riesgo de recaídas(36). La TB tiene una característica peculiar, y es que la ausencia de crecimiento en el cultivo no es necesariamente indicativa de curación. Aun así, un tratamiento se considera eficaz si es capaz de negativizar el cultivo de los pacientes al final del tratamiento, produce una mejoría clínica y radiológica, y también si es capaz de prevenir recaídas(37).

Cuando evaluamos la respuesta a un tratamiento debemos tener en cuenta diferentes aspectos como son los efectos adversos producidos por la medicación, el posible fallo de tratamiento y su consecuente recaída, y la discapacidad que puede darse como consecuencia de la propia enfermedad.

2.1 Medidas utilizadas en la evaluación de la respuesta al tratamiento

Debemos destacar que, nuestro conocimiento y comprensión sobre la TB sigue evolucionando y como se describió anteriormente, cada vez está más aceptado que existe una compleja y dinámica relación entre las bacterias y el huésped que da lugar a un espectro amplio dentro de la misma enfermedad, lo que ayudará al desarrollo de nuevas estrategias adaptadas a las diferentes fases de la enfermedad. Esto, unido a la gran variabilidad clínica entre pacientes, pone en evidencia la necesidad de evaluar otros biomarcadores que se correlacionen con la gravedad de la enfermedad y con su evolución clínica y respuesta al tratamiento para poder personalizar el manejo de las personas con TB (38). De hecho, la TB tiene una amplia gama de presentaciones clínicas, lo que significa que los signos y síntomas son muy inespecíficos(27)(10). Además, en un primer momento, todos los pacientes se tratan clínicamente en función de la microbiología (sensibilidad a los fármacos) y del peso del paciente. Por otra parte, no disponemos de una clasificación estandarizada en la que se tengan en cuenta las características clínicas, las técnicas de diagnóstico por imagen, la epidemiología, los parámetros de laboratorio y

los factores psicosociales. Se han descrito nuevas aproximaciones que pueden ayudar y complementar la monitorización de la eficacia al tratamiento de la TB como el uso de algunos parámetros inflamatorios (PIs)(39) o la asociación entre los resultados clínicos y las respuestas microbiológicas(40).

A nivel individual en la práctica clínica, las únicas medidas estandarizadas para monitorizar la respuesta al tratamiento van a venir dadas por la medición de 1) variables clínicas, mediante la medición de la presencia de síntomas y el aumento de peso; 2) variables radiológicas mediante el uso de radiografía de tórax (Rx), tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) que permitirá evaluar la resolución de las lesiones cuando esté indicado clínicamente, y 3) variables microbiológicas a partir de la realización de baciloscopia para observar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) o cultivos de muestra en diferentes momentos del tratamiento(16)(41).

2.1.1 Síntomas

La sintomatología de la TB es muy poco específica, por tanto, puede confundir en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades.

Se ha visto que existe una relación entre los síntomas y los resultados microbiológicos del tratamiento de la TB. Los síntomas son más frecuentes y severos entre los pacientes con una mayor carga de Mtb en el momento del diagnóstico. La consistencia en la respuesta de los síntomas al tratamiento y la asociación con la positividad de los cultivos durante el tratamiento son remarcables, pero están lejos de poder utilizarse como marcadores fiables para definir curación.

Existen relaciones entre los síntomas y los índices microbiológicos de la TB, incluidas las medidas de la carga micobacteriana al inicio del estudio, la positividad de los cultivos durante el tratamiento y el fracaso y la recurrencia del tratamiento confirmados por cultivo(40).

En general se han llevado a cabo pocos intentos para utilizar los signos y síntomas en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la TB. Uno de ellos es el TBscore propuesto por Wesje et al.(42), que consiste en una escala que puede ayudar a evaluar el pronóstico y evaluar los resultados del tratamiento. El TBscore mide 5 síntomas (tos, hemoptisis,

disnea, dolor torácico y sudores nocturnos) y seis signos (conjuntivas pálidas, pulso >90 por minuto, hallazgo en la auscultación pulmonar, temperatura >37°C IMC <18/16, y circunferencia del brazo superior (MUAC) <220 mm/<200 mm). Cada variable cuenta un punto, excepto el IMC y la MUAC que dan un punto extra, si <16/<200 mm. Una de las grandes ventajas de esta escala es poder evaluar a los pacientes con baciloscopia negativa no confirmados por cultivo(43).

El manejo de la TB en niños presenta dificultades adicionales. No existen pruebas diagnósticas específicas para la población pediátrica, por lo que el diagnóstico suele ser clínico, ya que las radiografías no muestran hallazgos específicos y a nivel microbiológico el carácter paucibacilar de la enfermedad limita la confirmación, a pesar de que la sintomatología es inespecífica y puede ser confundida con otras infecciones bacterianas o virales (44)

2.1.2 Evaluación radiológica

La radiografía de tórax se utiliza desde hace años como herramienta de apoyo en el diagnóstico de la TB y para determinar su extensión, pero no existe un sistema validado y consensuado para clasificar la gravedad de las anomalías de la TBP(45). En el momento del diagnóstico de TB, tanto la carga bacilar como la afectación pulmonar extensa y la presencia de cavidades en la radiografía de tórax son algunos de los factores asociados a un mayor tiempo de conversión del esputo. Algunos estudios han propuesto escalas para puntuar las imágenes radiológicas de tórax en pacientes con TB. La escala de Timika se correlaciona con medias clínicas y microbiológicas, lo cual puede ayudar a la estratificación del riesgo de los pacientes(46). Otros se basan en el desarrollo de una lectura de cinco manifestaciones radiográficas diferentes, que se asociaron con el IMC y la positividad del esputo (47).

La disponibilidad de una puntuación radiológica validada y precisa puede ayudar a clasificar a los pacientes en grupos de alto riesgo en términos de resultados del tratamiento de la TB.

2.1.3 Negativización del esputo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar el seguimiento del tratamiento de la TB mediante la baciloscopia y cultivo de esputo de manera periódica y

pruebas de sensibilidad a fármacos, para ajustar el tratamiento de manera individual. A pesar de esta recomendación, la conversión del cultivo tiene como limitación el largo tiempo de respuesta, una baja sensibilidad y el riesgo de contaminación (48)(49).

Por otra parte, la OMS recomienda que el resultado del tratamiento de la TB sea definido en función de la positividad del cultivo, por la necesidad de interrumpir el tratamiento o realizar cambios en la pauta de tratamiento, por la aparición de resistencias o por reacciones adversas, sin tener en cuenta las recaídas. Desde TBnet (*del inglés TB Network European Trials Group*) se ha propuesto ofrecer una evaluación clínica más relevante, basando los resultados del tratamiento de la TB no sólo en la conversión del cultivo sino también añadir un criterio adicional, la recaída tras 1 año de finalizado el tratamiento, aunque la tasa la pérdida de seguimiento es muy elevada especialmente en áreas con bajos recursos (50). Recientemente, la OMS propuso una actualización de las definiciones de los resultados de la TB, basada en la ausencia de recaída de la TB a los 6 y a los 12 meses (51). A pesar de los inconvenientes que presentan estas definiciones, siguen siendo las únicas que se utilizan para monitorizar el tratamiento de la TB, siendo necesarias nuevas herramientas que permitan realizar un seguimiento más preciso del tratamiento de la TB(50).

2.1.4 Parámetros inflamatorios

En TB son necesarias nuevas herramientas para el diagnóstico y también nuevos biomarcadores que nos permitan evaluar la respuesta clínica. Para ello es necesario hacer un esfuerzo para disminuir la brecha de conocimiento en este ámbito. El control de la TB se centra en el éxito del tratamiento y establecer estrategias que puedan predecir el éxito del tratamiento son necesarios, al mismo tiempo que podrían ayudar a desarrollar nuevas alternativas de tratamiento(39).

La conversión del cultivo al mes 2 es el mejor biomarcador del que disponemos para poder evaluar el éxito del tratamiento pero se ha visto que hay pacientes que desarrollan una recidiva de su TB a pesar de tener el cultivo negativo en el mes 2(52).

La falta herramientas exitosas que permitan realizar la monitorización del tratamiento de la TB de forma fiable dificulta en ocasiones el manejo clínico de los pacientes, sobre todo

en el caso de TBEP dónde suele ser más complicado detectar Mtb en muestras de esputo(39).

La TB activa ha sido relacionada con un desequilibrio en el patrón de citoquinas Th1/Th2. Es crucial la inducción efectiva de la inmunidad Th1 para la defensa contra el Mtb. Las principales citoquinas secretadas en respuesta al Mtb son IL-2, IFN-gamma, IL-6, IL-12 y TNF- α . Se ha demostrado en modelos animales la presencia de citoquinas en los granulomas de la TB. Además, estudios en humanos han mostrado la presencia de IL-1 beta, IL-6 y TNF- α secretadas por macrófagos activos en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con TB activa. Sin embargo, se sabe que en pacientes con TB se produce una respuesta inflamatoria sistémica cuando estas citoquinas entran en la circulación sanguínea, lo que resulta en un aumento en los niveles de PIs como la Proteína C reactiva (PCR) en sangre y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG)(53).

Es bien sabido que los mediadores proinflamatorios desempeñan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad tuberculosa activa al iniciar e intensificar el proceso inflamatorio, mientras que existen inhibidores que los contrarrestan como parte del proceso de protección y recuperación(54). Por lo tanto, se ha propuesto que la gravedad de la enfermedad está regulada por la activación de macrófagos y linfocitos que secretan citoquinas y otros factores que contribuyen a la inflamación(53). En estudios recientes se ha descrito la íntima relación entre los biomarcadores inflamatorios y la gravedad de la enfermedad y su posible uso para el diagnóstico y el seguimiento de la eficacia del tratamiento, concretamente: PCR, interferón- γ [IFN- γ], interleucina-6 [IL-6], factor de necrosis tumoral- α [TNF- α] o quimioquina proteína inducible por interferón-gamma-10 (IP-10)(55). Además, se ha observado una fuerte asociación entre los recuentos elevados de glóbulos blancos (GB) y una baja proporción de linfocitos al inicio del tratamiento con el riesgo de fracaso del tratamiento de la TB(56), lo que pone sobre la mesa la posibilidad de que ciertos parámetros sanguíneos podrían actuar como biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de la evolución clínica de la TB. La gran ventaja de estos parámetros sanguíneos es que se pueden realizar en la práctica clínica habitual y no tienen un elevado coste. Por tanto, son una alternativa más esperanzadora para la monitorización del tratamiento tuberculoso.

Al comparar con otros biomarcadores, se ha visto que la PCR es una proteína de fase aguda producida por las células hepáticas tras la estimulación de TNF- α , IL-1 e IL-6,

siendo el marcador más potente de TB activa(57). La PCR se encuentra aumentada en la mayoría de las reacciones inflamatorias e infecciosas, considerándose un parámetro muy útil en la detección de TB en entornos de baja renta. Sin embargo, es una herramienta que no permite diferenciarlo de otros procesos inflamatorios o infecciosos. Su valor radica principalmente por su elevado valor predictivo negativo, una persona con PCR dentro de los valores de la normalidad tiene una baja probabilidad de tener una TB activa. En 2021, la OMS recomendó incluir la evaluación de la PCR junto con una la valoración sintomática en pacientes VIH positivo en el cribado de TB, ya que la combinación de ambas aumenta la sensibilidad de los resultados, sin llegar a valores de la Rx tórax, pero esta última tiene la dificultad de no poderse realizar en cualquier nivel de atención sanitaria y el elevado coste(58).

También se ha visto en algunos estudios que los niveles de PCR en TBP pueden variar según el estado del cultivo a los 2 meses, es decir, se ha visto que los valores medios de PCR en pacientes con cultivo positivo es mayor que en pacientes con cultivo negativo tras 2 meses de tratamiento, dándonos una idea de su utilidad para evaluar la respuesta en la TBP(59)(60) y extrapulmonar(61). La VSG es un indicador no específico que varía durante los procesos infecciosos, señalando la magnitud de la inflamación y la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, resulta valioso para el seguimiento de la evolución de enfermedades inflamatorias, como la TB(62).

Durante la infección por Mtb se va a producir una alteración en la producción de células sanguíneas. En general, ante un acontecimiento estresante se produce un aumento de los neutrófilos y una disminución de los linfocitos, inducido por las citoquinas que se segregan y como parte de la respuesta inmunitaria fisiológica. El cociente neutrófilo-linfocito (RNL) es un biomarcador fácilmente disponible y rentable utilizado en la práctica clínica que se ha asociado con la recurrencia y la supervivencia en diversas enfermedades(63).

La alteración del RNL pone de manifiesto una respuesta inmunitaria con un patrón proinflamatorio. En cambio, la ratio monocitos/linfocitos (MLR) alterado puede ser el paso previo a una TB activa. Mientras que la relación MLR refleja la frecuencia relativa de monocitos, como células diana para el crecimiento de Mtb, y linfocitos, como células efectoras para la eliminación de Mtb. Este deterioro de la respuesta inmunitaria pone de

manifiesto una TB activa grave, una mayor tasa de retratamiento y una tasa de mortalidad más elevada(54).

Además, si los niveles elevados de NLR y MLR basales se asocian con un retraso en la conversión del esputo al final del tratamiento en fase intensiva, por tanto podría ser utilizado como método adicional sencillo, barato y eficaz para monitorizar de forma rutinaria a los pacientes con TB(64).

3. SECUELAS DE LA TB

En esta tesis vamos a tratar 3 tipos de secuelas que se pueden dar en los pacientes que han padecido la enfermedad tuberculosa: físicas, de calidad de vida (CdV) y de salud mental.

3.1 Físicas

Los países de baja y media renta presentan una elevada morbilidad y mortalidad causada por enfermedades respiratorias crónicas (ERC), como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las bronquiectasias y la enfermedad pulmonar posttuberculosa (EPPT) (65).

En los últimos 50 años la investigación en TB se ha centrado en el diagnóstico y en nuevos tratamientos, con el objetivo de mejorar la supervivencia. No es hasta la última década que se comienza a hablar de la carga que tiene el impacto de las secuelas de la TB a largo plazo, especialmente el personas con alta carga bacilar y/o retraso diagnóstico(66).

En 2019 se celebró en Sudáfrica el primer Simposio Internacional Post-TB, que reunió a pacientes de TB, clínicos e investigadores para abogar por las personas que sufren complicaciones post-TB e identificar las lagunas existentes en el conocimiento. En esta reunión definieron la EPPT como “evidencia de anomalía respiratoria crónica, con o sin síntomas, atribuible al menos en parte a una TBP previa”(66)(67).

Las personas que superan una TBP tienen entre 2 y 4 veces más probabilidades de mantenerse con una espirometría alterada, en comparación con los que nunca ha sufrido TB(67), aunque por si sola puede infraestimar el daño pulmonar(68). Se ha descrito que esta patología pulmonar residual puede afectar a más de un tercio de los que sobrevive a una TBP, a pesar de que resulta complicado calcular la carga de enfermedad, ya que los

pacientes con TB suelen estar expuestos a factores respiratorios como el tabaco, que hace difícil atribuir la enfermedad sólo a la TB(66)(65)(67).

Rutinariamente no se realiza el diagnóstico de la EPPT, ya que los pacientes con TBP son dados de alta una vez tienen la curación microbiológica y han completado el tratamiento. A pesar de reportar una mejoría durante el tratamiento, los síntomas respiratorios pueden persistir al final del tratamiento, por tanto nos enfrentamos a un infra diagnóstico de la EPPT, ya que no existen unos criterios claros para definirla, lo que puede dar lugar a morbilidades psicosociales y a un deterioro socioeconómico entre los supervivientes de TB(65). La clínica suele ser bastante inespecífica ya que podemos encontrar desde pacientes asintomáticos hasta afectación de las vías respiratorias, parénquima, pleura y pulmones(66).

Cada vez hay más datos que ponen en evidencia la enfermedad pulmonar crónica, discapacidad a largo plazo y mortalidad elevada entre las personas que sobreviven a la TB. Pero la carga de enfermedad que causan las secuelas de las TB no han sido evaluadas(69)

Como estrategias de prevención en un primer momento, será importante la detección precoz y el tratamiento de la TB y de la ITBL. Una vez la TB está establecida, es importante comenzar el tratamiento lo antes posible para limitar el daño pulmonar y disminuir la expansión de la enfermedad en la comunidad. Se ha descrito que el retraso diagnóstico, largos tratamientos para tratar TB resistentes a fármacos pueden ser factores que afecten al daño pulmonar(70).

A pesar de que no existe tratamiento que pueda revertir la enfermedad, una vez establecida la EPPT, el manejo será sintomático y se realizará el tratamiento que se utiliza para otras enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC, a base de rehabilitación pulmonar, broncodilatadores inhalados para mejorar la obstrucción, corticosteroides inhalados y la eliminación del hábito de fumar(66).

Las personas curadas de TB con EPPT pueden tener consecuencias sociopsicológicas a largo plazo. La EPPT puede dar lugar a trastornos económicos, sociales y psicológicos. Sin embargo, la disponibilidad de datos es limitada y su impacto a largo plazo está mal definido(71).

3.2 Calidad de vida

Según la OMS, la salud se define como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no como la ausencia de enfermedad. El impacto de una enfermedad crónica como la TB, es global y afecta a su salud física, bienestar psicológico, a la situación económica y social(72).

Desde los programas nacionales de control de la TB, se considera que un paciente está curado cuando cumplen la definición de éxito de tratamiento. Ya sea microbiológicamente curado o tratamiento terminado. A pesar de su indudable valor e importancia para la salud pública, esta visión no tienen en cuenta otros tipo de aproximación que pueden estar impactando en la salud del enfermo de TB(73). Es decir, no se está teniendo en cuenta la CdV, concepto que está formado por multitud de dimensiones que engloban diferentes aspectos, de ahí que sea una variable difícil de medir. Se puede decir que es una forma en la que el paciente expresa sus preferencias y valores mediante una cuantificación objetiva de los efectos funcionales que la enfermedad y el tratamiento han tenido sobre el(73).

La enfermedad de la TB va unida a una serie de consecuencias que van a empeorar la CdV del paciente. Se va a producir una disminución para realizar las actividades básicas diarias. Aunque esto va a depender del individuo y de la propia gravedad y duración de la enfermedad, así como de los síntomas sistémicos de la TB, que van a provocar una debilitación generalizada(74).

Otra consecuencia de la TB es que una vez diagnosticada, el sentimiento más común es la preocupación ya que el diagnóstico, puede suponer un shock para el paciente. Además la hospitalización o el aislamiento pueden tener graves consecuencias a nivel emocional y psicológico, dando lugar a episodios de depresión causados por el aislamiento y el rechazo de las personas más cercanas(73).

No hay que olvidar la carga económica que puede suponer un episodio de TB. Se ha definido el coste catastrófico como el coste relacionado con al tratamiento de la TB que supera el 20% de los ingresos familiares(75). La gran mayoría de los casos diagnosticados con TB se encuentra en edad laboral, y la pérdida de trabajo como el coste de los tratamientos, según el contexto, da lugar a una carga económica que puede dar lugar a situaciones de precariedad económica a nivel familiar(76).

En el siguiente diagrama se representan los determinantes más importantes que pueden afectar la CdV durante el episodio de TB.



Figura 6: Determinantes importantes en la calidad de vida con tuberculosis

3.3 Salud mental

En los últimos años se ha visto que los pacientes con TB tienen asociados episodios de enfermedad mental, como es la depresión y la ansiedad. De ahí la importancia de prestar atención a las interacciones que puedan existir, ya que pueden desencadenar comportamientos poco deseables durante el tratamiento frente la TB, como fallos en el tratamiento debido a una mala adherencia(77).

La depresión tiene una elevada prevalencia entre personas con enfermedades crónicas(78) y en pacientes con TB es una de las alteraciones más frecuentes. Las enfermedades pulmonares se encuentran entre las afecciones crónicas más relacionadas con los trastornos psiquiátricos(79). De hecho, la prevalencia de depresión en pacientes con TB es 3 veces más elevada que en pacientes sin TB(80), observándose más prevalencia de depresión en pacientes con TBP que con TBEP(81).

Se han descrito multitud de factores de riesgo que pueden dar síntomas de depresión en pacientes con TB, pero ninguno de ellos es específico. De hecho, la TB y la enfermedad mental tienen factores de riesgo comunes como la pobreza, la adicción a drogas o las

personas sin hogar(79). De la misma manera, la no adherencia al tratamiento debido a sus efectos adversos está también asociada a una elevada prevalencia de depresión en pacientes con TB(77).

Sin embargo, la curación microbiológica de la TB sigue siendo el punto clave dónde se centra el control de la TB, sin estar incluido en las guías nacionales, la valoración de la CdV del paciente durante el proceso tuberculoso. La enfermedad mental es una dimensión de la TB estrechamente relacionada con la gravedad y la cantidad de los síntomas(79).

Sin embargo, hay países como Reino Unido, Alemania o Australia que han establecido intervenciones basándose en los resultados informados por los pacientes o PROs (del inglés *patient reported outcomes*) creando estrategias centradas en el paciente(77).

Durante la TB, se dan una serie de circunstancias sociales que están relacionados con el desarrollo de depresión y ansiedad. A continuación, se nombrarán algunos de ellos:

1. Percepción de la gravedad de la enfermedad: la mayoría de las personas con TB, perciben la enfermedad con grandes dificultades de tratamiento. Socialmente son tratados como personas con capacidad para infectar, lo que lleva a un aislamiento social y a un rechazo por parte de familiares y amigos(82). El estigma social que existe alrededor de la TB conlleva un retraso en la búsqueda de atención sanitaria y negación del diagnóstico con el consecuente abandono el tratamiento. Esto tendrá graves consecuencias en la transmisión de la enfermedad.
2. La estigmatización es un elemento social de la salud y un factor vital que impide el tratamiento de muchas enfermedades mentales. El estigma social se basa sobre todo en concepciones culturales y sociales de la enfermedad.
3. Pobreza: la TB está íntimamente relacionada con malas condiciones socioeconómicas. Además, la TB puede impactar económicamente a las personas afectadas.
4. Aislamiento social: este es uno de los eventos más comunes. El rechazo tras el diagnóstico hace que las personas con TB se aislen cuando ya no es necesario. Los pacientes con TB suelen experimentar abandono por parte de su círculo más cercano, este rechazo está íntimamente relacionado con el estigma. Por tanto, el aislamiento social y el rechazo podrían contribuir a la depresión y la ansiedad, y forman parte del concepto de estigma(79).

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Tal como propone la OMS en sus recientes guías y documentos, una de las claves para el buen manejo de las personas con TB y el correcto control de la enfermedad a nivel poblacional es la promoción de estrategias de diagnóstico y seguimiento centradas en las personas enfermas, así como la sensibilización y formación sanitaria de la comunidad. Este concepto queda muy bien reflejado en los tres pilares fundamentales de atención a las personas con TB: 1) atención y prevención integradas y centradas en el paciente; 2) políticas audaces y sistemas de apoyo; 3) intensificación de la investigación y la innovación(83).

Aunque a lo que se refiere la OMS se incluya estrategias de prevención, educación y promoción de la salud, uno de los pilares de la “End of TB strategy“ de la OMS definida en el año 2015, es la atención centrada en el paciente, lo que incluye factores socio-económicos(84). Además, en el informe de una reunión de consenso en 2017, la OMS manifestó la necesidad de disponer de nuevas herramientas que pudieran orientar sobre el estadio en que se encuentra una persona durante el proceso de la enfermedad tuberculosa(85). Es bien sabido que tanto la sintomatología de la TB, así como la extensión de la enfermedad, la activación inmunitaria y la respuesta al tratamiento van a variar dependiendo del individuo(41)(86). Esta tesis, aporta nuevos conocimientos en este sentido que podrían ser aplicables a la atención centrada en el paciente.

Se han examinado diversos factores que influyen en los resultados del tratamiento en personas con TB. Existen factores de riesgo, como la infección por el VIH, la presencia de DM, el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo y las enfermedades mentales, que aumentan la probabilidad de experimentar malos resultados durante el tratamiento(87).

Hemos visto que existen biomarcadores que pueden ser utilizados como herramientas de control de la evolución de la TB durante el tratamiento. Además, el proceso de la TB puede afectar a la salud física y/o mental, sin existir un modelo estandarizado para su valoración, dando lugar a grandes consecuencias en la CdV de las personas afectadas.

Existe una escasez de estudios, sobre todo en nuestro territorio, y una gran heterogeneidad en el diseño de estudios de seguimiento del tratamiento de la TB, lo que supone un obstáculo para evaluar el rendimiento de nuevas herramientas que permitan monitorizar

la enfermedad. Dado que son necesarias nuevas directrices que proporcionen predicciones rápidas y precisas de los resultados del tratamiento, nos planteamos esta tesis, con el objetivo de contribuir con la investigación de nuevas estrategias que nos permitan realizar una atención más personalizada de las personas con TB, evaluando para ello el comportamiento de ciertos biomarcadores, la gravedad de los síntomas y el impacto físico, mental y social.

La atención centrada en el paciente respeta las necesidades y los valores del paciente, fomentando la confianza con los profesionales de la salud y garantiza que los pacientes intervengan las decisiones clínicas. Estos modelos tienen como objetivo mejorar y contribuir a la toma de decisiones clínicas de manera mucho más informada y por tanto con mayor seguridad y criterio en beneficio de cada una de las personas con TB.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS

Hipótesis general: caracterizar la evolución de la clínica, los parámetros analíticos, microbiológicos, así como la calidad de vida de las personas con tuberculosis en el área metropolitana de Barcelona en el periodo 2018-2021 ayuda a tener un manejo asistencial más personalizado, y tener un mejorar el control de la enfermedad a nivel comunitario.

Hipótesis específica 1: la creación de una cohorte de personas afectadas de tuberculosis de diferentes centros de referencia permite estandarizar una serie de pruebas diagnósticas y de seguimiento y analizar la evolución de los parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos de manera uniforme, así como el impacto en su calidad de vida.

Hipótesis específica 2: el uso de parámetros inflamatorios, el seguimiento sintomático y la realización de test de calidad de vida durante el seguimiento de las personas con tuberculosis, aportan información útil para observar la respuesta al tratamiento. Algunos parámetros inflamatorios y síntomas están relacionados con la carga bacilar de los pacientes y las posibles secuelas post tuberculosis.

Hipótesis específica 3: la tuberculosis tiene un impacto importante sobre la calidad de vida de las personas. El uso de cuestionarios adaptados permite conocer mejor estos aspectos y ver cómo mejora la calidad de vida de los pacientes a lo largo del tiempo. La gravedad o la clínica de la enfermedad son los aspectos que afectan más la calidad de vida, sobre todo en aspectos relacionados con el impacto emocional o el estigma.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta estas premisas, se han planteado los siguientes objetivos.

Objetivo general: conocer el impacto que tiene la tuberculosis en las personas del área metropolitana de Barcelona en el periodo 2018-2021 a partir de la evaluación continuada de la clínica, de parámetros analíticos y microbiológicos, así como el impacto sobre su calidad de vida con la finalidad de conseguir un manejo asistencial más personalizado.

Objetivo específico 1: crear y seguir una cohorte prospectiva de personas afectadas con cualquier tipo de tuberculosis y realización de pruebas diagnósticas y de seguimiento de manera integral y uniforme hasta la curación.

Objetivo específico 2: evaluar la utilidad de los síntomas, parámetros inflamatorios y los resultados relacionados con la salud comunicados por los pacientes como biomarcadores de gravedad, y su capacidad para predecir la evolución de las personas con TB.

Objetivo específico 3: estudiar la calidad de vida mediante el cuestionario BCN-Q y reducirlo a través de la conversión de la escala para poder implementarlo durante el manejo clínico de los pacientes con tuberculosis.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

1. METODOLOGÍA OBJETIVO 1

1.1 Diseño del estudio

Para los objetivos de la tesis hemos diseñado un estudio longitudinal prospectivo con casos de TB, con recogida de datos y recogida de material biológico. Los datos utilizados en la presente tesis corresponden a datos clínicos, microbiológicos, analíticos y de CdV, del proyecto Stage-TB. El Stage-TB está registrado en clinicaltrials.gov con el código NCT03691883. Las muestras biológicas se han analizado para utilizarlas en posteriores estudios. El proyecto Stage-TB es un proyecto coordinado desde la Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE).

El primer paso fue desarrollar un protocolo de estudio. Para ello se elaboró un documento en el que se describió de manera detallada el plan de trabajo a seguir por los centros participantes.

Con el objetivo de crear una cohorte de pacientes con enfermedad tuberculosa, se contó con la participación de 5 centros sanitarios del área metropolitana de Barcelona. Cuatro de ellos pertenecen al nivel de atención terciaria: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitario Vall d'Hebron-Drassanes (Barcelona), Hospital Sant Joan de Déu (Sant Joan Despí), Hospital del Mar (Barcelona) y uno de ellos, Servicios Clínicos (Barcelona) (SSCC) es un centro socio sanitario especializado en el tratamiento integral de la TB.

La cohorte del estudio Stage-TB se inició en en abril del 2018 y actualmente el reclutamiento permanece activo.

Los análisis realizados en esta tesis comprenden los datos de los casos recogidos entre el periodo de tiempo comprendido desde abril 2018 hasta diciembre 2021.

1.2 Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Personas diagnosticadas de tuberculosis, tanto adultos como niños, con diagnóstico clínico o confirmados microbiológicamente mediante técnicas de BAAR+, GenXpert o cultivo positivo).	No querer firmar el CI.
Posibilidad de realizar el seguimiento en uno de los centros participantes	
Firma del consentimiento informado por parte del participante, o las personas delegadas por la ley.	

Tabla 1: Criterios de inclusión y de exclusión

1.3 Aspectos éticos

La documentación del estudio, protocolo y HIP-CI (adultos y menores de edad) fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) de los centros participantes previo a la inclusión de pacientes. El 28 de abril de 2017, el estudio fue aprobado por el CEI del Hospital Germans Trias i Pujol con código de protocolo PI-17-064, el CEI de Vall d'Hebrón aprobó el protocolo en fecha 28/04/2017 con código de protocolo PR(AG)101/2017, el CEI del Hospital de Mar aprobó el estudio el 10/04/2019 con código 2019/8472/I, el 04/10/2019 y el Hospital Sant Joan de Déu emitió un dictamen favorable el 17/12/2018, con código PIC-181-18. Estos dos últimos centros se incorporaron posteriormente al estudio.

A todos los pacientes se les entregó y explicó la HIP y dieron su CI por escrito y por duplicado antes de entrar en el estudio y en el caso de los niños, fueron los tutores legales o personas designadas por la ley los que firmaron dicho CI. Antes de la firma de consentimiento informado a los participantes se les dio tiempo para preguntar y resolver todas las dudas sobre el estudio. A todos los participantes se les explicó que el estudio era voluntario, y que podían ejercer su derecho a no participar en cualquier momento, sin que ello menoscabe la calidad de la atención médica recibida. A los participantes se le facilitaron los datos de contacto del investigador principal del centro reclutador para poder ejercer su derecho de información o revocación de consentimiento.

Además, se elaboró una enmienda en la que se modificaban los siguientes aspectos del protocolo (Anexo 1):

- Seguimiento cada 6 meses o hasta el final de tratamiento en aquellos casos en los que el tratamiento se alargue más de 6 meses como por ejemplo en MDR/XDR
- Posibilidad de realizar diagnóstico clínico o microbiológico
- Se añadió la posibilidad de poder incluir cualquier otro centro adicional al estudio que tuviera la capacidad de incluir pacientes con TB, siempre y cuando se hubiera obtenido la aprobación de su CEI.

Esta enmienda fue aprobada por CEI del Hospital Germans Trias i Pujol en fecha 11/01/2019 y por Vall -Hebron- Drassanes en fecha 22 febrero 2019.

SSCC estaba adscrito al Dictamen del CEI de Hospital Germans Trias i Pujol. El HSJDD y el Hospital del Mar entraron más tarde a formar parte del estudio y por tanto ya se presentó a sus CEI la versión del protocolo modificada con la enmienda.

Este estudio se ha realizado siguiendo los principios éticos para la investigación médica en humanos, de la Declaración de Helsinki(88).

También se creó la HIP y CI, tanto para adultos como para los menores de edad. Estos documentos se elaboraron siguiendo las guías de la AEMPS (Anexo 2 y 3).

1.4 Cálculo tamaño de la muestra

El tamaño de la cohorte inicialmente estimado fue de 200 pacientes a reclutar en dos años. Esta cifra se calculó por conveniencia en base a los datos de los últimos años sobre el número de pacientes diagnosticados con TB en los años previos y cuyo manejo se llevó a cabo en los centros participantes en el estudio.

1.5 Calendario de visitas del estudio

Los datos del estudio se recogieron en tres momentos diferentes:

	Basal	Seguimiento en meses						
Mes	0	1	2	3	4	5	6	Extra cada 6M (sólo si MDR/XDR-TB)
Visita	1		2				3	4, 5, etc.
Consentimiento informado	x							
Criterios de inclusión y exclusión	x							
Examen clínico	x		x				x	x
Cultivo de esputo	x		x				x	x
Evaluación radiográfica	x			x			x	x
Análisis sanguíneo	x		x				x	x
Cuestionarios de calidad de vida	x		x				x	x
Recogida de muestras (sangre entera en 1 tubo RNA PaxGene, sangre entera en 1 tubo CPT y orina) para la evaluación de las respuestas inmunitarias.	x		x				x	x

Tabla 2: Calendario de visitas del estudio

- Visita basal o T1 (VB): desde el momento del diagnóstico de TB hasta 2 semanas después del diagnóstico.
- Visita de seguimiento al mes 2 o T2: a los 2 meses del diagnóstico con una ventana de ± 15 días.
- Visita de seguimiento al mes 6 o T3: a los 6 meses del diagnóstico con una ventana de ± 15 días.
- Visita extra cada 6 meses (± 15 días) sólo para aquellos pacientes con MDR/DXR-TB.

1.6 Variables recogidas

Para la recogida de datos se elaboró un cuaderno de recogida de datos (CRD) en papel y online. Para poder introducir los datos de forma ordenada se crearon diferentes formularios.

- Formulario de VB: Datos demográficos y epidemiológicos, examen clínico, datos de laboratorio, biomarcadores e inmune R, rayos X, microbiología y datos del episodio actual de TB.
- Formulario de visita de seguimiento T2 y T3: examen clínico, datos de laboratorio, biomarcadores e inmune R, Rx, microbiología y datos del episodio actual de TB.
- Formulario de efectos adversos: recogida de los efectos adversos ocurridos durante la participación del paciente en el estudio.
- Formularios de medicación concomitante: recogida de la medicación concomitante que tomó el paciente durante el estudio.
- Formulario de fin de tratamiento: estatus final del paciente según los criterios de la OMS.
- Cuestionarios de calidad de vida reportada por el paciente (CdVRP).

A continuación, se muestran las variables que se recogieron en el estudio en cada uno de los formularios indicados anteriormente:

	Variables recogidas en el Stage-TB	Variables analizadas para esta tesis
Demográficas	Sexo	X
	Edad	X
	País de origen	X
	Cuántos años hace que llegó a España	
Información clínica general	Hábito tabáquico	X
	Consumo de alcohol	X
	Patologías previas diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, cirrosis, estatus serológico del VIH, inmunosupresión diferente al VIH, enfermedad mental	X
	Hospitalización en los últimos 2 años	
	Historia previa de tuberculosis	X
	Episodios de TB en el pasado	
	Prueba cutánea de tuberculina previa	X

	Variables recogidas en el Stage-TB	Variables analizadas para esta tesis
Examen clínico	Peso	X
	Talla	X
	IMC	X
	Pérdida inexplicable de peso	
	FC	X
	FR	X
	PAS y PAD	
	Temperatura	X
	Dolor torácico	X
	Tos productiva	X
	Hemoptisis	X
	Sudores nocturnos	X
	Dificultad respiratoria	X
	Síndrome constitucional	X
	Sensación febril	X
Linfadenopatías	X	
Episodio actual de TB	Definición de caso	
	Tipo de TB	X
	Actualmente con medicación	
	Cambios medicación desde la visita anterior	
	Medicación actual	
Analítica sanguínea	Hemograma	X
	Bioquímica	
	Si VIH, CD4+	
	Parámetros inflamatorios: PCR, VSG, CH50, C3, C4	X
Muestras microbiológicas	Resultado BAAR	X
	Tipo de muestra	
	Resultados GeneXpert	
	Resultado Cultivo	X
	Tipo de cultivo	
	Si positivo de MGIT, n° días hasta positivo	
	Sensibilidad a fármacos	X
Calidad de vida reportada por el paciente	SGRQ	X
	Kessler	X
	BCN-Q	X

	Variables recogidas en el Stage-TB	Variables analizadas para esta tesis
Biomarcadores de respuesta inmunitaria	Biomarcadores de respuesta inmunitaria: TNF-a plasma, IFN-g plasma, IL-1b plasma, IL.2 plasma, IL-4 plasma. IL-6 plasma, IL-10 plasma, IL-10 plasma, IL-12 plasma, IL-17 plasma, AIM, CD5L plasma, CD14 plasma, TNF-a urine, IFN-g urine, IL-1b urine, IL-2 urine, IL-4 urine, IL-6 urine, IL-6 urine, IL-10 urine, IL-12 urine, IL-17 urine, AIM CD5L urine, LAM urine, LAM urine	Anticuerpos en plasma: IgM anti-ESAT-6, IGM anti-85B, IgM anti-16KDa, IgM anti-38 KDa, IgG, anti-ESAT6, IgG anti 85B, IgG anti-38, IgG anti-16KDa, M/L ratio
Escala radiográfica	Posición Tipo de RX Datos recogidos para calcular la escala	
Medicación concomitante		
Efectos adversos		

Tabla 3: Variables recogidas en el estudio Stage-TB y variables analizadas en la tesis.

La CdV se recogió mediante 3 cuestionarios diferentes. Los adultos completaron los tres CdV en cada visita. Los cuestionarios son:

- Saint George
 - Kessler
 - BCN
- Cuestionario respiratorio de Sant George (del inglés SGRQ):

Para el uso de este cuestionario en el estudio se pidió permiso a la Saint George's Hospital Medical School de Londres (Anexo 4).

El SGRQ ha sido diseñado para medir el impacto de la enfermedad respiratoria en la vida diaria y el bienestar percibido por los pacientes con enfermedad de las vías respiratorias y permite la comparación del estado de salud tras la administración de un tratamiento.

El cuestionario ha de ser auto administrado en la medida de lo posible, aunque también se acepta la administración a través de entrevista personal.

Este cuestionario está compuesto de 50 ítems repartidos en 3 dominios:

- Síntomas: frecuencia y gravedad de los síntomas
- Actividad: limitación de la actividad debida a la disnea
- Impacto: alteraciones psicológicas y de funcionamiento social

En el cuestionario se pueden encontrar 2 tipos de preguntas:

- Pregunta con 5 opciones de respuesta como máximo, de las cuales se debe elegir una.
- En forma de frases con dos opciones, "sí/no".

Se puede calcular una puntuación para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global. El rango de puntuaciones va de 0 (no alteración de la calidad de vida) a 100 (máxima alteración de la calidad de vida)(89).

- Escala de estrés psicológico de Kessler (Kessler-10):

La escala Kessler-10 mide estrés psicológico no específico en el espectro de la ansiedad-depresión. La escala consta de diez preguntas sobre malestar psicológico inespecífico y trata de medir el nivel de ansiedad actual y los síntomas depresivos que una persona puede haber experimentado en las cuatro semanas anteriores a la entrevista. El cuestionario consta de 10 ítems que ofrece una medida global del estrés basado en preguntas sobre ansiedad y síntomas depresivos experimentados por una persona en las últimas 4 semanas. Se trata de una herramienta de cribado de fácil implementación en las consultas de atención primaria y ha sido utilizada en diferentes estudios a nivel poblacional.

Para cada pregunta hay 5 opciones de respuesta por niveles basadas en el tiempo que se ha experimentado el problema concreto. Las opciones de respuesta son:

- Ninguna vez
- Pocas veces
- Algunas veces
- La mayor parte del tiempo
- Todo el tiempo

Cada elemento se puntúa del 1 para "ninguna vez" al 5 para "todo el tiempo". La puntuación mínima posible es de 10 puntos y la puntuación máxima posible de 50 puntos. Las puntuaciones bajas indican niveles bajos de malestar psicológico y las puntuaciones altas indican niveles altos de malestar psicológico.

- Los sujetos con una puntuación inferior a 20 puntos tienen una baja probabilidad de sufrir un trastorno mental.
 - Los sujetos con una de 20 a 24 puntos tienen probabilidad de sufrir un trastorno mental leve.
 - Los sujetos con una puntuación de 25 a 29 puntos tienen probabilidad de sufrir un trastorno mental moderado.
 - Los sujetos con una puntuación a partir de 30 puntos tienen probabilidad de sufrir un trastorno mental grave(90)(91).
- La encuesta BCN-Q se describe en la sección de Metodología del Objetivo 3.

1.7 Procedimientos operacionales estandarizados

Antes del comienzo del estudio en los centros, se llevaron a cabo una serie de actividades necesarias para la ejecución del estudio y la coordinación de los centros.

➤ Laboratorio central

Con el fin de estandarizar los procedimientos en los diferentes se crearon unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para describir los circuitos, la codificación de los casos y el etiquetaje de las muestras. Toda esta documentación se preparó desde la UTE para distribuir a todos los centros participantes.

El estudio Stage-TB tiene el laboratorio de la UTE como laboratorio central de análisis de muestras. Los análisis realizados en el laboratorio central serán utilizados en futuros estudios.

Para cada paciente se recogieron muestras adicionales en tubos de CPT, para recoger plasma y PBMCs, tubos de PAXgene y recogida de orina, para buscar biomarcadores correlacionados con el estadio de la enfermedad.

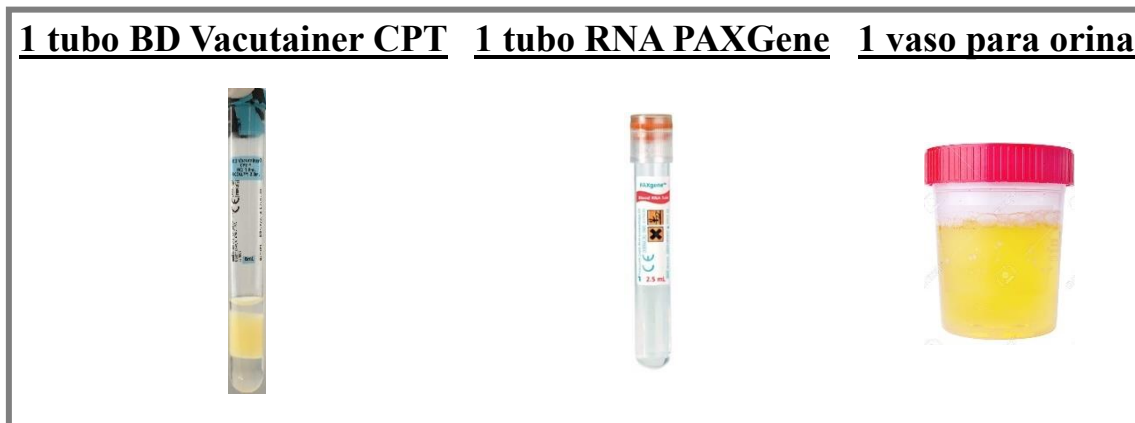


Figura 7: Tubos de CPT, RNA PAXGene y orina en los que se recogieron muestras para evaluar biomarcadores

Se creó un sistema de identificación de pacientes y de muestras en el que se adjudicó a cada centro una serie de 50 números consecutivos, que corresponderían con los IDs de los casos incluidos:

- Del 1-50 Hospital Germans Trial i Pujol
- Del 51-100 SSCC
- Del 101-150 Hospital Universitari Vall Hebrón
- Del 151-200 Drassanes
- Del 201-250 Hospital del Mar
- Del 251-300 HSJDD

Además, para estas muestras de CPT, PAXgene y orina, se creó una regla para nombrar a cada una de ellas de manera diferente y unificada. Es decir: ID_Time point_tipo de muestra (CPT, Paxgene orina), y se crearon etiquetas para cada muestra de cada grupo de 50 pacientes.

Las muestras recogidas de los participantes reclutados en SSCC, Drassanes, HSJDD y Hospital del Mar se enviaron a la UTE el mismo día de la extracción para su procesado.

Las muestras de los pacientes reclutados en el Hospital Universitari Vall Hebrón se procesaron y gestionaron en un primer momento en el Servicio de Microbiología del mismo hospital. Para ello se creó, junto con el personal clínico y del laboratorio un circuito interno para el control de muestras dentro del hospital. En un segundo momento, se trasladaron todas las muestras recogidas para el posterior análisis en la UTE.

En la siguiente figura, se muestra el circuito que seguían las muestras enviadas según el centro del que procedían:

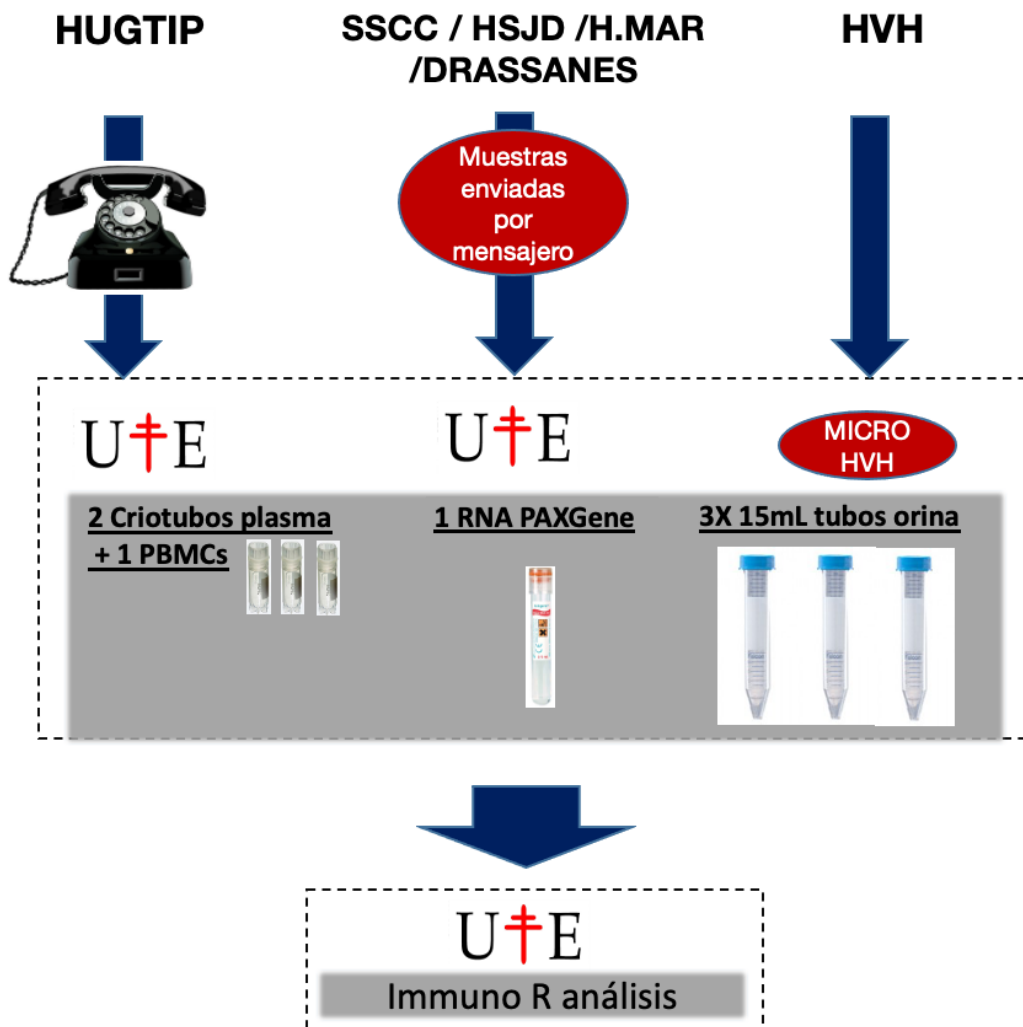


Figura 8: Circuito de las muestras según la procedencia

Para el traslado de las muestras a la UTE, se contrató una empresa de mensajería experta en el transporte muestras biológicas para que pudieran ser procesadas en los tiempos establecidos según los estándares del laboratorio. Cada uno de los envíos se gestionó desde la UTE.

A continuación, se muestra parte del material de formación distribuido a los centros en el que se explica el procesamiento de las muestras para el análisis de biomarcadores. En el Anexo 5 se puede ver el documento completo.

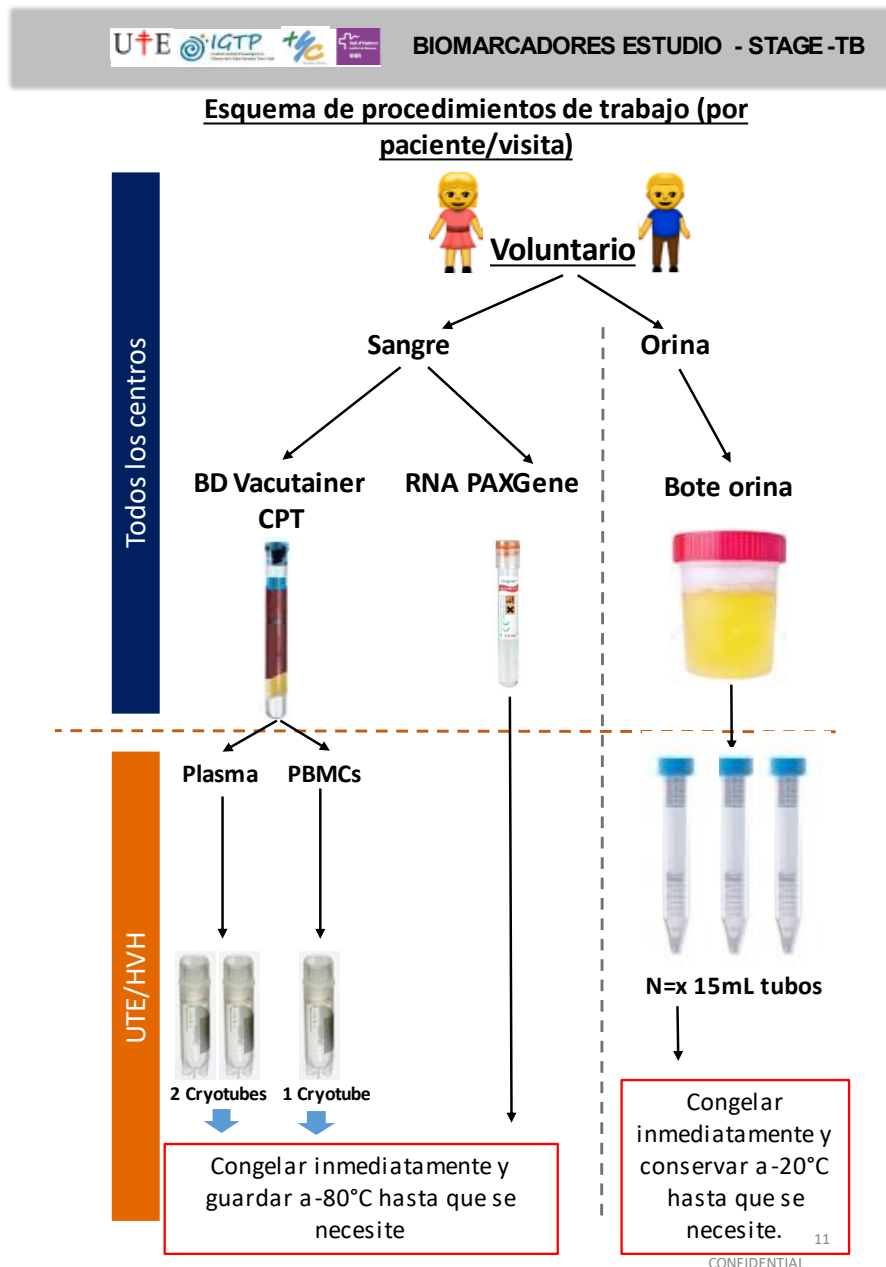


Figura 9: Esquema del procedimiento de trabajo para cada visita

- Procedimientos estandarizados del reclutamiento y recogida de datos.

Se crearon los siguientes documentos:

- Cuaderno de recogida de datos en papel y en formato electrónico. Estos formularios se crearon ad hoc para el estudio Stage-TB en una plataforma online, REDCap (www.project-redcap.org), diseñada para la recogida, almacenamiento y gestión de datos de investigación clínica.

Figura 10: Imágenes de la interfaz de Redcap para el estudio Stage-TB

- Preparación de paquetes de documentos para cada paciente separado por visitas: CI para niños /adultos, etiquetas para diferenciar las diferentes muestras en las diferentes visitas, cuestionarios de CdV, CRD en papel.

- Se creó una plantilla en formato word para facilitar la recogida de los datos en cada visita, ya que hacerlo directamente sobre el CRD en papel era muy costoso para el personal de los centros.
- Formación y preparación de los centros.

Para cada centro se realizó una visita de inicio en la que se llevaron a cabo las siguientes actividades antes de la inclusión de pacientes:

- Organización de una reunión en cada uno de los centros con el equipo investigador para explicar objetivos, CI/CE y los procedimientos del estudio descritos en el protocolo.
- Distribución del material de formación y el archivo del investigador con los documentos esenciales.
- Distribución de la documentación necesario para la gestión y organización del estudio: paquetes de documentos para cada visita con las etiquetas de ID correspondiente por centro.
- Distribución de la plantilla para cada visita para facilitar la recogida de los datos.
- Acceso a la plataforma electrónica con el CRD electrónico.

2. METODOLOGÍA OBJETIVO 2

Para completar el objetivo 2 se utilizaron las siguientes variables de los pacientes incluidos desde abril 2018 hasta diciembre 2021.

Variables analizadas en esta tesis
Sexo
Edad
País de origen
Hábito tabáquico
Consumo de alcohol
Patologías previas
Historia previa de tuberculosis
Prueba cutánea de tuberculina previa
Peso
Talla
IMC
FC
FR
Temperatura
Dolor torácico
Tos productiva
Hemoptisis
Sudores nocturnos
Dificultad respiratoria
Síndrome constitucional
Sensación febril
Linfadenopatías
Tipo de TB
Hemograma
Parámetros inflamatorios: PCR, VSG, CH50, C3, C4
Resultado BAAR
Resultado Cultivo
Sensibilidad a fármacos
SGRQ
Kessler

Tabla 4: Variables analizadas en la tesis

Para llevar a cabo este objetivo se intentó tener el mayor número de pacientes con todas las visitas completadas y con todos los datos introducidos en el CRD. Una vez tuvimos la base de datos (BBDD) completada, se procedió a la descarga de los datos desde la plataforma Redcap.

Algunos centros utilizaron las plantillas creadas para facilitar la recogida de los datos durante las visitas y no perder así datos relevantes para el estudio.

En este estudio no se excluyó ningún tipo de micobacterias, aunque en el análisis fueron excluidos tres casos que resultaron positivos otro tipo de Micobacterias. Dos ellos fueron *Mycobacterium bovis caprae* y uno *Mycobacterium avium*. Un único participante resultó positivo para *Mycobacterium africanum* tras el cultivo de la muestra. En este caso, tras discutirlo con parte del equipo investigador se decidió incluirlo en el análisis ya que a nivel clínico y epidemiológico presenta similitudes con *Mycobacterium tuberculosis*.

2.1 Recategorización de variables

Para el análisis de los datos se procedió a la recategorización de algunas variables en las siguientes categorías:

- Edad
 - i. <18 años
 - ii. 18-40 años
 - iii. 41-60 años
 - iv. >60 años

- País de origen
 - i. España / Fuera de España
 - ii. Europa/ Pakistán / Asia/ Latino América /África

- Hábito tabáquico
 - i. Fumador /no fumador
 - ii. Fumador /exfumador / nunca

- Consumo de alcohol
 - i. Consumo alcohol
 - ii. No consumo alcohol

- Tipo de tuberculosis 1
 - iii. Pulmonar
 - iv. Pulmonar + extrapulmonar
 - v. Extrapulmonar
 - vi. Diseminada

- Tipo de tuberculosis 2
 - i. Pulmonar
 - ii. Resto de tipo de TB

- BAAR
 - i. Positivo: +, ++, +++
 - ii. Negativo: Resto de resultados

- Parámetros inflamatorios
 - i. PCR: < 5 mg/L; ≥ 5 mg/ml
 - ii. VSG: < 20 mm/h; ≥ 20 mm/h
 - iii. RNL y RML: $<$ media; \geq media

- Cuestionarios de CdV
 - i. SGRQ: < 7 puntos; ≥ 7 puntos
 - ii. Kessler 10: < 20 puntos; ≥ 20 puntos

- Score de gravedad clínica: evaluada como puntuación total de signos y síntomas considerando 1 punto por cada uno presente: IMC por encima 25 kg/m², temperatura $> 37^\circ$, pulso > 80 , anemia), la gravedad microbiológica (medida como positividad de BAAR), la puntuación total del SGRQ, la puntuación total de Kessler-10 y los valores de PI al inicio del estudio. El límite para el IMC, la temperatura, la frecuencia del pulso y la anemia fueron específicos para la población < 18 años (Anexo 6).

2.2 Resultados evaluados

Con el objetivo de determinar cuál o cuáles de los biomarcadores analizados podría servir como predictor del pronóstico en la respuesta al tratamiento, se definieron los siguientes resultados:

- Conversión cultivo al T2
- Presencia de síntomas al T2

2.3 Análisis estadístico

En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de las características demográficas y, epidemiológicas de la cohorte, así como de las características microbiológicas y del actual episodio actual de TB. Este análisis se realizó tanto para el total de la población, como para la población adulta y la pediátrica por separado. Para ello, se calculó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) o la frecuencia y el porcentaje según si eran variables continuas o categóricas. Se revisó la distribución de las frecuencias de las variables estudiadas mediante histograma y se asumió que no existía normalidad.

Para analizar la evolución en el tiempo (BL, T2, T3) de los PI, de los síntomas y de los 2 cuestionarios de CdV administrados en el objetivo 2 de la tesis, se utilizaron la prueba de Fisher y la prueba de Wilcoxon-Maan-Whitney para comparar variables categóricas y para variables continuas, respectivamente.

Además, se analizó la evolución de cada uno de los PIs a lo largo de las visitas de seguimiento estratificando por variables demográficas, clínicas y epidemiológicas relevantes.

Se utilizó una regresión logística para ver qué variables podían explicar o predecir la conversión del cultivo o la presencia de síntomas al T2, ajustando cada biomarcador por de la edad. Para este análisis se utilizaron las variables continuas como categóricas: PCR, VSR, RNL, RML, C3, C4, CH50, BAAR, score de gravedad clínica, puntuación total SGRQ y puntuación Kessler-10. Cada PI se categorizó en 2 grupos en función de la mediana en la VB. Para el score de gravedad se tomó como referencia tener ≥ 4 síntomas o < 4 . Las categorías del SGRQ y del Kessler-10 se crearon a partir de los valores de normalidad descritos (≥ 7 puntos para el SGRQ y ≥ 20 puntos para la escala Kessler-10).

Para cada PI y para cada uno de los CdV se construyó la curva operador receptor (ROC) para evaluar la capacidad discriminativa frente a la conversión del cultivo y la presencia de los síntomas al T2. Se calculó el valor de corte utilizando el índice de Youden para cada variable analizada. Los valores de rendimiento de los valores de corte seleccionados para predecir la conversión microbiológica y la presencia de síntomas en el T2 se expresaron mediante la sensibilidad y la especificidad. (índice de Youden = Sensibilidad + Especificidad -1)(92).

Debido a la baja muestra de niños en nuestra cohorte, sólo se analizó por grupos de edad separados (adultos, < 18 años), las características de la cohorte, la evolución de los síntomas y de los PI, y la relación de los PI con las variables seleccionadas. El resto de los análisis descritos se realizó únicamente en la población mayor de 18 años.

Todos los análisis se realizaron con la versión 14.0 del programa estadístico Stata. Se consideró un nivel de significación del 5% para todas las pruebas.

3. METODOLOGÍA OBJETIVO 3

3.1 Recogida de datos

Desde la UTE se creó una encuesta 56 preguntas relacionadas con la CdV reportada por el paciente de elección de respuesta única o múltiple, la encuesta BCN-Q. A la misma cohorte de pacientes, se le administró en cada una de las visitas la encuesta BCN-Q para evaluar la CdV de los pacientes > 18 años a lo largo del tratamiento tuberculoso.

La encuesta al completo se puede consultar en el Anexo 7.

3.2 Conversión de la escala

Para contestar al objetivo 3, se hizo una selección de preguntas del BCN-Q. De las 56 preguntas del cuestionario, 18 preguntas de respuesta múltiple fueron seleccionadas para el desarrollo de esta nueva escala de CdV. La selección de estas preguntas se realizó teniendo en cuenta que eran preguntas cuyas respuestas podrían ser puntuadas objetivamente. Estas 18 preguntas se dividieron en 3 categorías o dominios:

- Precariedad económica: preguntas 1 a 7 con una puntuación máxima de 12 puntos
- Impacto emocional: preguntas 8 a 13 con una puntuación máxima de 6 puntos
- Estigma: preguntas 14 a 18 con una puntuación máxima de 9 puntos

La puntuación global oscila entre 0 y 27, siendo la obtención de 27 puntos el peor impacto en la CdV posible.

A continuación, se muestran las preguntas y cada una de las respuestas con la puntuación que se le dio a cada uno de los dominios de la nueva escala creada.

Pregunta	Respuestas	Puntuación
PRECARIEDAD SOCIOECONÓMICA		
1. ¿Has requerido asistencia social u otro tipo de asistencia?	Sí	1
	No	0
2. En caso afirmativo, ¿qué tipo de asistencia?	1 respuesta	1
	Más de una respuesta	2
3. Desde que tu familia conoce el estado en el que te encuentras, ¿te han podido ayudar económicamente?	Sí, siempre	0
	A veces	1
	No	1
	No los necesito	0
4. ¿Tienes que hacerte cargo de alguien?	No	0
	1 punto por cada respuesta seleccionada	Max 5
5. ¿Quién provee la financiación principal en casa?	Sólo yo	1
	2 de nosotros	0
	Más de 2 de nosotros	0
6. ¿Cuántas veces a la semana comes carne, pescado o huevos?	1 vez a la semana	1
	Nunca (no puedo pagar)	1
	La mayoría de los días	0
	2-3 días a la semana	0
	Nunca (soy vegetariano)	0
7. ¿Cuántas veces a la semana comes diariamente (leche, queso, yogurt)?	1 vez a la semana	1
	Nunca	1
	La mayoría de los días	0
	2-3 días a la semana	0

Tabla 5: Preguntas escogidas para la evaluación de la precariedad económica

Pregunta	Respuestas	Puntuación
IMPACTO EMOCIONAL		
8. ¿Estás preocupado por contagiar a otras personas?	Sí	1
	No	0
	No me preocupa	0
	No pienso en ello	0
9. ¿A quién temes contagiar?	Miembros de la familia	1
	Amigos	1
	Otras personas	1
	Nadie	0
10. ¿Piensas que tu enfermedad te ha cambiado la vida y/o tu personalidad?	Sí, mi vida	1
	Sí, mi personalidad	1
	Sí, ambas	1
	No	0

11. Dentro de los últimos 3 meses o desde tu última visita, ¿has tenido problemas para conciliar el sueño?	Sí, me cuesta conciliar el sueño	1
	Sí, me despierto antes de lo que debiera	1
	No, he estado durmiendo bien	0
12. ¿Has vuelto a trabajar después de ser diagnosticado de tu enfermedad?	No, me han despedido	1
	No, no quería volver	1
	No, físicamente no podía	1
	Sí	0
13. ¿Cómo te sientes?	Contento	0
	Ninguna	0
	Cualquiera del resto (culpable, avergonzado, triste, sin esperanza, preocupado, enfadado)	1

Tabla 6: Preguntas escogidas para la evaluación del impacto emocional

Pregunta	Respuestas	Puntuación
ESTIGMA		
14. ¿Has ocultado tu enfermedad a alguien?	A nadie	0
	A todo el mundo	2
	Cualquier otra respuesta	1
15. ¿Tienes el apoyo de tu familia?	No	2
	A veces	1
	Sí, siempre	0
16. ¿Tu familia le anima a tomar diariamente su medicina?	No me animan	2
	Ni me animan ni me desaniman	2
	No hablamos del tema	2
	Me anima a veces	1
	Me anima mucho	0
17. ¿Alguna vez tus amigos o conocidos le han rechazado por tener tuberculosis?	Todos	2
	Muchos	2
	Alguno de ellos	1
	Ninguno de ellos	0
18. ¿Piensas que tu enfermedad disminuye tus oportunidades de casarte?	Sí	1
	No	0

Tabla 7: Preguntas escogidas para la evaluación del estigma

3.3 Escala de síntomas

Se creó una escala de gravedad de síntomas en la que se sumaron los síntomas que presentaba cada caso en los diferentes momentos temporal (BL, T2 y T3). Los síntomas evaluados fueron los siguientes:

- Dolor torácico
- Tos productiva
- Hemoptisis
- Sudores nocturnos
- Dificultad respiratoria
- Síndrome constitucional
- Sensación febril

Se estableció que la presencia de un síntoma puntúa 1 punto; la ausencia 0 puntos. La puntuación máxima fue de 7 puntos, que corresponde a tener todos los síntomas enumerados anteriormente.

3.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población del estudio Stage-TB incluida para responder al Objetivo 3. La población seleccionada para realizar este análisis había completado la BCN-Q en un momento basal.

Se calcularon los valores medios para cada momento temporal de la escala BCN-Q global y se realizó el análisis de la evolución a lo largo del tiempo.

Se realizó un análisis estadístico bivalente para analizar el comportamiento de la BCN-Q y cada dominio creado a lo largo del tiempo. Para las variables dicotómicas se realizaron pruebas t no apareadas (datos de distribución normal) o pruebas de Mann-Whitney (datos no paramétricos) para comparar la diferencia entre la puntuación de la BCN-Q al inicio, en T2 y en T3 de forma independiente. Cuando se compararon variables con tres categorías diferentes se realizaron pruebas ANOVA unidireccionales ordinarias (datos de distribución normal) o Kruskal-Wallis (datos no paramétricos).

Se analizaron las diferencias en la escala BCN-Q, los dominios precariedad económica, impacto emocional, estigma y la escala de síntomas entre los 3 momentos temporales,

aplicando test para datos apareados: t-test (datos de distribución normal) o pruebas de Wilcoxon (datos no paramétricos). Para llevar a cabo este análisis apareado, sólo se tuvieron en cuenta los casos que tenían el cuestionario contestado, o tenían recuento de síntomas, para ambos puntos temporales confrontados.

Se llevó a cabo una prueba de correlación no paramétrica de Spearman para comprobar las asociaciones entre el número de síntomas y la puntuación global de la BCN-Q. El sesgo de falta de respuesta se abordó mediante pruebas de diferencias estadísticamente significativas de las puntuaciones globales de los cuestionarios completos e incompletos. No se encontraron diferencias significativas, por lo que los cuestionarios con respuestas incompletas también se incluyeron en los resultados.

Se llevó a cabo un análisis multivariable de regresión lineal múltiple, codificando las variables categóricas como numéricas para evaluar el impacto de los factores predictores clínicos y sociodemográficos sobre el resultado de interés, la puntuación global BCN-Q. Los resultados se presentan como valores Beta, que indican la fuerza y la dirección de la asociación.

La significación estadística se definió como $p < 0,05$. Los resultados se representaron gráficamente y se sometieron a análisis estadístico mediante GraphPad Prism versión 9.4.1 (458) para Mac.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1 Y 2

Pasamos a describir los resultados desencadenados del objetivo 1 y objetivo 2 conjuntamente.

Objetivo específico 1: crear y seguir una cohorte prospectiva de personas afectadas con cualquier tipo de tuberculosis y realización de pruebas diagnósticas y de seguimiento de manera integral y uniforme hasta la curación.

Objetivo específico 2: Evaluar la utilidad de los síntomas, parámetros inflamatorios y los resultados relacionados con la salud comunicados por los pacientes como biomarcadores de gravedad, y su capacidad para predecir la evolución de las personas con TB.

Los resultados del objetivo 2 se han enviado a la revista *International Journal of Infection Disease* (Anexo 8).

Una vez puesto en marcha el estudio, cada centro presentó peculiaridades diferentes para las cuáles tuvimos que implementar estrategias que se adaptaran a las necesidades de cada centro.

1.1 Implementación de estrategias concretas o individualizadas

- Se realizaron reuniones presenciales extra en aquellos centros que tardaron más en comenzar con la inclusión de pacientes.
- Creación de plantillas breves para facilitar a los centros que lo necesitaran la recogida de los datos necesarios para cada visita. De esta forma se facilitó la realización de la visita de estudio y la recogida de todos los datos necesarios.
- También se ofreció asistencia durante la inclusión del primer paciente. En algún centro se realizó una asistencia presencial, viendo in situ las dificultades que se podrían encontrar en futuras ocasiones. De esta manera se pudo explicar los procedimientos de manera práctica y se establecieron circuitos internos para cumplir con las necesidades del estudio. En otros casos, la asistencia durante la inclusión del primer paciente fue vía telefónica.

- Control de las visitas: los centros comunicaban la inclusión de un nuevo paciente al equipo de coordinación de la UTE. De esta manera se podría llevar un control de la fecha de las visitas de seguimiento para cada paciente en los centros que lo requerían. Previamente a la fecha de las visitas de seguimiento, se comunicaba al personal responsable del centro la visita para confirmar la realización de la visita. Paralelamente y una vez confirmada la fecha y la hora de la visita de seguimiento del paciente, se contactaba con la empresa de mensajería y se concertaba la hora de recogida de las muestras para enviar al laboratorio central de la UTE.
- Reposición de tubos de PAXgene y CPT: estos tubos tienen fecha de caducidad corta, así que se realizaron envíos periódicos a los centros.
- Estrategias comunes a todos los centros.
- Se les facilitó a los centros ayuda para completar el CRDe, asistiendo periódicamente a los centros para completar los datos de las visitas realizadas por los pacientes en Redcap.
- Se estableció una colaboración con el Servicio de Epidemiología de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) para poder contar con la asistencia de sus agentes de salud comunitarios (ASC) en la población inmigrante que no hablaba castellano y que, por lo tanto, precisaban de un traductor y/o intérprete en la población. En alguno de los centros participantes ya disponen de sus propios ASC. Principalmente se necesitó esta colaboración para realizar los cuestionarios de CdV. Se creó un circuito con los centros, la UTE y los ASC para hacer las visitas en los momentos adecuados.
- Durante los primeros años de inclusión de pacientes y previamente a la pandemia del Covid-19, se distribuyeron periódicamente Newsletter a los equipos de investigadores de los centros participantes. En estas Newsletter se realizó un resumen del estado del estudio y servían al mismo tiempo para promover la inclusión de pacientes.
- Reunión análisis intermedio: A los 2 años de reclutamiento se organizó una reunión telemática con todos los investigadores para presentar el análisis preliminar de los datos recogidos hasta el momento.

1.2 Descripción de la cohorte

➤ Características sociodemográficas

A continuación, paso a describir las características de la cohorte del primer análisis. Se incluyeron 94 participantes durante todo el periodo de estudio. De estos, el 27,6 % fueron mujeres (26) y 72,3 % hombres (68). La distribución por edad según sexo es la siguiente:

	< 18 años		> 18 años	
	N	%	N	%
Hombres	10	76,9	58	71,6
Mujeres	3	23,1	23	28,4

Tabla 8: Distribución por sexo y por edad

El 13% (13) fueron participantes menores de 18 años. La mediana de edad para el total de los participantes fue de 43 años (RIQ: 27-55). Siendo la mediana para los menores de 18 años de 10 (RIQ: 7-12) y para los adultos, 42 (RIQ: 27-55).

En relación con el país de origen, el 47,9% de los casos nacieron en España y el 52,1 % restantes nació de fuera de España. En la siguiente tabla podemos ver los diferentes orígenes y su representación en el total de la muestra:

País de origen	N	%
España	45	47,87
Pakistán	17	18,09
Bolivia	4	4,26
Honduras	4	4,26
Marruecos	4	4,26
Filipinas	3	3,19
Perú	3	3,19
Senegal	3	3,19
Brasil	2	2,13
Colombia	2	2,13
India	2	2,13
Armenia	1	1,06
Ecuador	1	1,06
Méjico	1	1,06
Portugal	1	1,06
Venezuela	1	1,06

Tabla 9: Distribución casos según país de nacimiento

A continuación, se muestra la distribución por países según la edad:

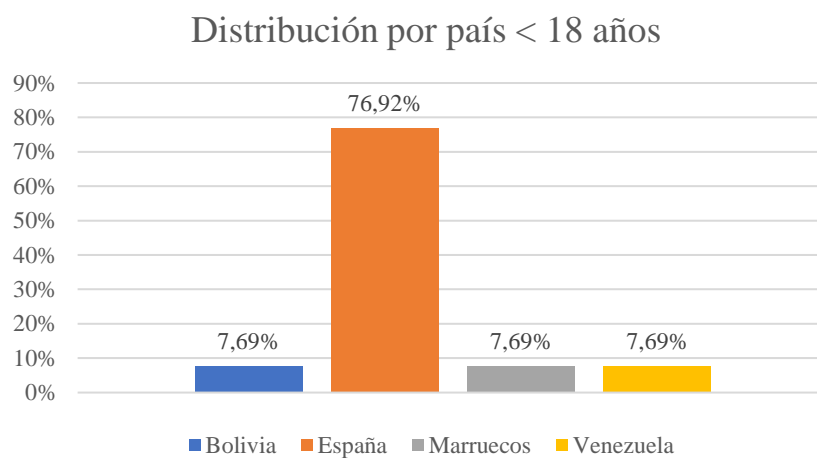


Figura 11: Distribución de casos por país en < 18 años

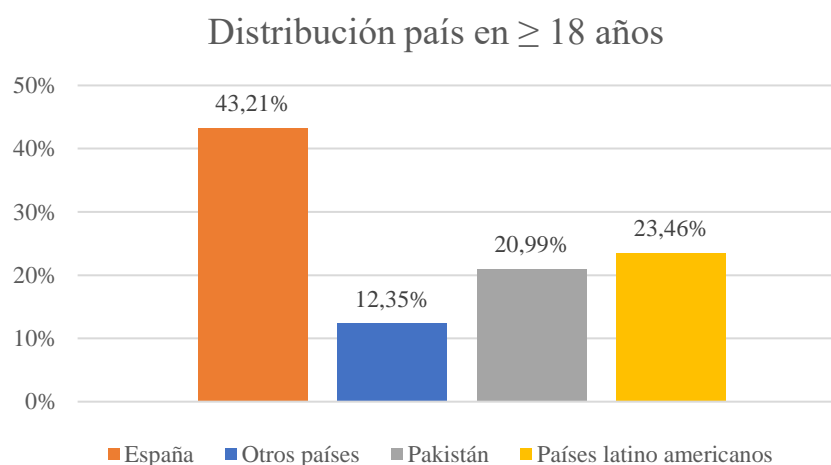


Figura 12: Distribución de casos por país en ≥ 18 años

Entre los adultos, el 53,75% eran fumadores o exfumadores. En la siguiente tabla se muestra la distribución según el hábito tabáquico:

Hábito tabáquico	N	%
Diariamente o casi diariamente	29	35,80
Semanalmente	1	1,23
Menos de una vez al mes	2	2,47
Nunca (pero exfumador)	11	13,58
Nunca	37	45,68
Desconocido	1	1,23

Tabla 10: Distribución del consumo de tabaco

Por su parte, el 38,16% de los adultos reportaron consumo del alcohol.

Ingesta de alcohol	N	%
Diariamente o casi diariamente	15	19,7
Semanalmente	4	5,3
Mensualmente	5	6,6
Menos de una vez al mes	5	6,6
Nunca	47	61,8
Desconocido	5	6

Tabla 11: Distribución del consumo de alcohol

El 40,26% de los participantes presentaron comorbilidades previas al diagnóstico de la TB. La más frecuente en adultos fue la diabetes (17,3%) y la enfermedad mental (13,6%). Entre los <18 años sólo 1 presentó enfermedad mental previa. La distribución del resto de las comorbilidades entre los adultos se presenta en la siguiente tabla:

Comorbilidades	N	%
Diabetes	14	17,3
Enfermedad psiquiátrica	11	13,6
EPOC	5	6,2
VIH	2	2,6
Enfermedad renal	2	2,5
Cirrosis	1	1,3

Tabla 12: Distribución de las comorbilidades en adultos

➤ Características del episodio de tuberculosis.

El retraso diagnóstico se calculó como la diferencia de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La mediana de días en participantes <18 años fue de 59 (16-79) y en adultos de 40 (21-81).

Sólo 7 casos (7,5%) se habían expuesto a fármacos antituberculosos previamente y 4 (4,2%) habían tenido una TB previa, entre ellos no había ningún < 18 años.

El 69,2% de los niños tuvieron un resultado positivo en la prueba de la tuberculina en este episodio de TB, y el 17,3 % de los adultos tuvieron un resultado positivo en este episodio o en episodios de TB previos.

Casi el 70% del grupo de niños fueron diagnosticados clínicamente, frente al 95% de los adultos que tuvieron un diagnóstico microbiológico.

El tipo de TB fue pulmonar en el 61,7 % de los casos, seguida de la extrapulmonar (22,3%), pulmonar + extrapulmonar (11,7%) y finalmente la diseminada con un 4,3% de los casos. La distribución del tipo de TB por edad la podemos ver en la siguiente tabla:

Tipo de TB	< 18 años		≥ 18 años	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Pulmonar	8	61,5	50	61,7
Pulmonar y extrapulmonar	1	7,7	10	12,3
Extrapulmonar	3	23,1	18	22,2
Diseminada	1	7,7	3	3,6

Tabla 13: Tipo de TB según la edad

➤ Características microbiológicas

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de cultivo positivo al inicio del estudio en adultos, frente a los niños.

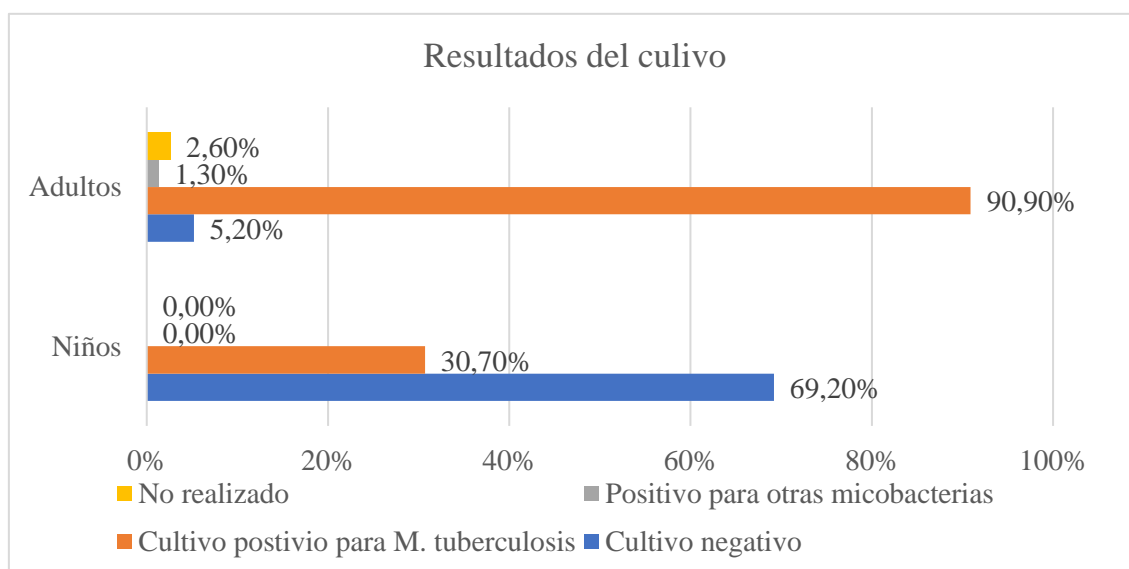


Figura 13: Resultado del cultivo por grupo de edad

El resultado de la baciloscopia dio un 43,53% (37/85) de los resultados positivos. De estos, sólo 1, pertenece al grupo de < 18 años.

Las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos resultaron en un 72,4% del total de la muestra sensibles a fármacos de primera elección, 9,2% monorresistentes y 2,3% de multidrogosresistentes.

La pandemia de Covid-19 tuvo un gran impacto en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, ya que el 84% de ellos fueron reclutados antes de la pandemia (abril 2018-marzo 2020). Las características descritas se pueden consultar en la tabla del Anexo 9.

➤ Datos clínicos

En relación con la clínica del paciente, se analizó la presencia de cada uno de los síntomas a lo largo de las visitas del estudio. A lo largo del tratamiento, se observó una disminución significativa de la presencia de síntomas en niños y en adultos. En la VB, el 84,9% de los participantes presentaron síntomas, siendo el síntoma más prevalente el síndrome constitucional con una 50,6%.

	Niños			Adultos			Total		
	<i>N</i>	<i>n</i>	%	<i>N</i>	<i>n</i>	%	<i>N</i>	<i>n</i>	%
VB	13	10	76,9	80	69	86,2	93	79	84,9
T2	11	2	18,2*	65	25	38,5*	76	27	35,5*
T3	11	1	9,1*	60	13	21,7*	71	14	19,7*

Tabla 14: Evolución de la presencia de cualquier síntoma a lo largo del tiempo.

N: número total de pacientes con información completa sobre este síntoma en la visita

n: número de pacientes con síntomas

* *p*-valor<0,05 en comparación con la visita inicial (prueba estadística: prueba de Wilcoxon para datos apareados).

En los adultos el síntoma más prevalente fue la tos productiva (51,9%) y el síndrome constitucional en los niños (46,2%).

En los adultos, el dolor torácico, la tos productiva, la disnea, la sensación febril y la linfadenopatía estuvieron presentes en el T3 en un 9,8%, 4,9%, 4,9%, 1,6% y 3,3%, respectivamente. Los síntomas de los niños tendieron a mejorar más rápidamente, y sólo el síndrome constitucional estuvo presente en un caso en el T2 y la linfadenopatía en la T3, también sólo en un caso. A continuación, se muestra en detalle la presencia de síntomas a lo largo del tiempo en niños y en adultos:

	Visita	Niños			Adultos		
		N	n	%	N	n	%
Dolor de pecho	VB	13	2	15,4	77	25	32,5
	T2	12	0	0	71	8	11,3*
	T3	11	0	0	61	6	9,8*
Tos productiva	VB	13	4	30,8	79	41	51,9
	T2	12	0	0	70	7	10*
	T3	11	0	0	61	3	4,9*
Hemoptisis	VB	13	0	0	75	13	17,3
	T2	12	0	0	59	2	2,9*
	T3	11	0	0	61	0	0
Sudores nocturnos	VB	13	1	7,7	76	26	34,2
	T2	12	0	0	71	2	2,8*
	T3	11	0	0	61	0	0
Disnea	VB	13	2	15,4	78	18	21,8
	T2	12	0	0	70	7	10*
	T3	11	0	0	61	3	4,9*
Síndrome constitucional	VB	13	7	53,8	76	38	50
	T2	12	1	8,3*	70	1	1,4*
	T3	11	0	0	61	0	0
Sensación de fiebre	VB	13	3	23,1	78	40	51,3
	T2	11	0	0	69	3	4,3*
	T3	11	0	0	61	1	1,6*
Linfadenopatías	VB	13	3	23,1	78	12	15,4
	T2	12	1	8,3	66	7	10,6
	T3	11	1	11,1	60	2	3,3*

Tabla 15: Evolución de los síntomas a lo largo del tiempo.

N: número total de pacientes con información completa sobre este síntoma en la visita

n: número de pacientes con síntomas

* Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita inicial (prueba estadística: prueba de Wilcoxon para datos apareados).

§ Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita de seguimiento a los dos meses (T2) (prueba estadística: Prueba de Wilcoxon para datos apareados)

➤ Parámetros inflamatorios

En este primer estudio se analizaron los siguientes PIs: PCR, VSG, RNL, RML, CH50, C3 y C4. En primer lugar, comenzamos describiendo la evolución de estos parámetros a lo largo del tiempo, tanto para la población adulta como para la población pediátrica. Al medir estos valores en la población total, vemos como todos disminuyen ($p < 0.05$) en la T2 y T3.

		Total		
	Visita	n	mediana	RIQ
PCR	VB	82	6,4	1,32-16,4
	T2	65	1,3*	0,45-6,4
	T3	60	0,4*\$	0,2-2,2
VSG	VB	65	51	27-87
	T2	61	32*	10-79
	T3	56	20,5*\$	8-52,4
RNL	VB	88	3,3	2,45-5
	T2	81	2,5*	1,7-3,3
	T3	69	2*\$	1,5-2,6
RML	VB	90	0,4	0,3-0,6
	T2	82	0,3*	0,3-0,5
	T3	69	0,3*\$	0,2-0,4
CH50	VB	40	68,2	61,2-82
	T2	41	69,9	57,8-79
	T3	43	63,6*\$	52-68,9
C3	VB	61	155,3	128-189
	T2	58	136,5*	119-157
	T3	49	124*\$	110-143,1
C4	VB	61	31,8	25-39
	T2	58	28*	23-35,2
	T3	49	24,1*\$	20,3-31

Tabla 16: Evolución de los PI en la población total

N: número total de pacientes con información completa sobre este síntoma en la visita

n: número de pacientes con síntomas

* Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita inicial (prueba estadística: prueba de Wilcoxon para datos apareados).

\$ Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita de seguimiento a los dos meses (T2) (prueba estadística: Prueba de Wilcoxon para datos apareados)

Por separado, todos los PIs disminuyeron en el tiempo tanto en adultos como en niños. En adultos los niveles de CH50 no disminuyeron significativamente hasta T3, pero en el resto de PIs ya se observó una disminución significativa en el T2. En cambio, en los niños los valores de VSG y C4 sólo experimentaron una disminución ($p < 0,05$) en el T3 y LMR, CH50 y C3 no sufrieron ningún tipo de variación significativa en el tiempo.

Adultos				
	<i>Visita</i>	<i>n</i>	<i>mediana</i>	<i>RIQ</i>
PCR	VB	71	7,41	1,32-16
	T2	54	1,67*	0,6-6,2
	T3	51	0,42*\$	0,19-2,4
VSG	VB	54	62,5	32-96
	T2	51	42*	16-106
	T3	47	25*\$	12-57
RNL	VB	76	3,4	2,6-5
	T2	70	2,6*	1,8-3,4
	T3	60	2,1*\$	1,6-2,6
RML	VB	78	0,4	0,3-0,6
	T2	70	0,4	0,3-0,5
	T3	60	0,3*\$	0,2-0,4
CH50	VB	36	68,2	62,5-81,3
	T2	32	70,6	58,9-87,1
	T3	38	63,8*\$	54,4-68,9
C3	VB	52	158	128-190,2
	T2	47	147*	119-161
	T3	41	125*\$	111-145
C4	VB	52	32,5	25,9-39,1
	T2	47	28,6*	23,5-37
	T3	41	25*\$	21-31,4

Tabla 17: Evolución de los PI en adultos

N: número total de pacientes con información completa sobre este síntoma en la visita

n: número de pacientes con síntomas

* Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita inicial (prueba estadística: prueba de Wilcoxon para datos apareados).

\$ Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita de seguimiento a los dos meses (T2) (prueba estadística: Prueba de Wilcoxon para datos apareados)

Niños				
	Visita	n	mediana	RIQ
PCR	VB	11	4,3	0,9-66,4
	T2	11	0,4*	0,2-9,8
	T3	9	0,3*	0,2-2
VSG	VB	11	30	oct-43
	T2	10	9,5	may-20
	T3	9	2*	2-7
RNL	VB	12	2,4	1,6-3,6
	T2	11	1,5*	1,1-2,7
	T3	9	0,9*	0,8-1,2
RML	VB	12	0,3	0,2-0,4
	T2	12	0,2	0,2-0,2
	T3	9	0,2	0,2-0,2
CH50	VB	4	71	42-92,5
	T2	9	56,1	52,8-73
	T3	5	52	51-57
C3	VB	9	144	124,1-176
	T2	11	123	108-147,1
	T3	8	110,7	96,1-125
C4	VB	9	28,2	15,1-33,4
	T2	11	24,6	18,5-35,2
	T3	8	23,2*	15,9-26

Tabla 18: Evolución de los PI en niños

N: número total de pacientes con información completa sobre este síntoma en la visita

n: número de pacientes con síntomas

* Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita inicial (prueba estadística: prueba de Wilcoxon para datos apareados).

§ Valor $p < 0,05$ en comparación con la visita de seguimiento a los dos meses (T2) (prueba estadística: Prueba de Wilcoxon para datos apareados)

Se realizó el análisis de las características basales de los siguientes PIs (PCR, VSG, RNL y RML) en relación con los parámetros demográficos, clínicos y microbiológicos. El grupo de mujeres, aquellos con ingesta de alcohol y los diagnosticados con TB pulmonar + extrapulmonar, presentaron niveles de PCR más elevados en la VB en comparación con los hombres, aquellos que no reportaron ingesta de alcohol y el resto de los tipos de TB, respectivamente.

Se observaron diferencias según el IMC al inicio del estudio. Se vio que aquellos casos con peso normal o sobre peso presentaron niveles de VSG y RNL más elevados que aquellos con bajo peso al inicio.

Considerando los casos adultos, se observó que los niveles de PCR, VSG, RNL y RML estaban aumentados en el momento basal en aquellos individuos con mayor carga bacilar (confirmada en términos de positividad del cultivo y/o BAAR). En concreto, los casos con un cultivo positivo al inicio del estudio tenían valores de PCR más elevados que aquellos con un cultivo negativo. Y aquellos con una BAAR positivo al inicio, presentaron valores más elevados de PCR, VSR, RNL y RML que aquellos con BAAR negativo.

En relación con los síntomas, aquellos con presencia de síntomas en la VB, presentaron valores de VSG más elevados, en comparación con los que no tenían síntomas. Para el resto de no se vieron diferencias en relación a la presencia de síntomas al inicio del estudio. En cambio, se observó un aumento de los 4 PIs al inicio del estudio, en aquellos pacientes con síndrome constitucional, aumento de VSG en aquellos con sudores nocturnos y fiebre, aumento del RNL y RML a los que tenían tos productiva, y niveles más bajos de PCR, RNL y RML en los casos de TB con linfadenopatía.

En la siguiente tabla podemos ver los resultados del análisis de los valores basales de los PIs comentados anteriormente:

	Visita Basal											
	PCR			VSG			RNL			RML		
	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ
Sexo												
Hombres	51	9,8	(1,9-24,5)	38	51,5	(20-98)	55	3,5	(2,6-5,1)	55	0,5	(0,3-0,8)
Mujeres	20	1,4*	(0,8-6,2)	16	70,5	(49,7-98)	21	3,2	(2,5-3,8)	23	0,3	(0,3-0,6)
Edad												
18 – 40	28	7,1	(1,5-16,2)	19	47	(20-95)	29	3,1	(2,0-4)	30	0,4	(0,3-0,6)
41 – 60	32	5,7	(1,1-13,1)	27	71	(48-120)	32	3,9*	(2,7-5,8)	33	0,5	(0,3-0,8)
> 60	11	16	(1,2-30,6)	8	42,5	(25,5-80,7)	15	3,2	(2,5-4,2)	15	0,4	(0,2-0,7)
País de nacimiento												
España	30	8,8	(1-29,9)	26	68,5	(29-96,7)	42	3,2	(2,1-4,9)	34	0,5	(0,4-0,8)
Fuera de España	40	5,7	(1,6-15,9)	27	56	(32-104)	33	3,6	(2,7-5,5)	44	0,35	(0,3-0,6)
Tabaco												
Nunca	32	2,1	(0,8-14,5)	23	55	(11-72)	33	2,4	(1,5-4)	35	0,4	(0,3-0,6)
Fumador o exfumador	39	8,93	(1,93-24,5)	31	72	(42-108)	42	3,5	(2,7-5,1)	42	0,5	(0,3-0,8)
Alcohol												
Nunca	42	3,6	(1,1-3,6)	33	70	(32-97)	44	3,3	(2,5-5)	45	0,4	(0,3-0,6)
A veces	26	14,6*	(1,9-32,2)	19	68	(42-104)	27	4,0*	(2,9-6,9)	28	0,5*	(0,3-1)
Comorbilidades previas												
No	35	5,4	(0,8-10,7)	27	72	(36-120)	36	3,6	(2,8-5,1)	37	0,5	(0,3-0,7)
Sí	24	7,6	(1,2-23,1)	19	68	(42-96)	28	3,1	(2,5-4,9)	29	0,4	(0,2-0,6)
Exposición previa a fármacos antituberculosos												
No	65	7,4	(1,3-16,2)	50	68,5	(32-100,2)	68	3,6	(2,7-5,1)	70	0,5	(0,3-0,7)
Sí	5	2	(0,6-25,3)	4	26	(5,5-72,7)	7	1,9*	(1,5-2,5)	7	0,3*	(0,2-0,4)
Diagnóstico												
Microbiológico	60	8,6	(1,5-18,3)	45	56	(29,5-91)	65	3,5	(2,5-5)	66	0,5	(0,3-0,6)
Clínico	11	1,5	(0,4-15,3)	9	78	(51,5-120)	11	3,1	(2,6-6,5)	12	0,3	(0,3-0,8)
Tipos de tuberculosis												
Pulmonar	43	6	(1,3-15,8)	34	68	(42-120)	48	3,5	(2,8-5,3)	47	0,5	(0,3-0,8)
Pulmonar+	9	16,4*	(12,2-29,7)	3	72	(71-108)	10	3,8	(2,-5,5)	10	0,5	(0,4-0,8)
Extrapulmonar												
Extrapulmonar	18	1,3	(0,4-8,9)	15	47	(20-71)	17	2,6	(2,1-3,1)	18	0,3	(0,3-0,4)
Diseminada	3	10,9	(10,5-128,8)	3	32	(14-85)	3	4,1	(3,2-5,0)	3	0,5	(0,5-0,6)
Cultivo												
Negativo	4	0,8	(0,2-4,3)	4	63	(40,7-76,2)	4	2	(1,3-5,5)	4	0,3	(0,2-0,7)
Positivo	62	7,6*	(1,4-16,1)	47	69	(27-104)	67	3,5	(2,6-5,1)	70	0,4	(0,3-0,7)
Retraso diagnóstico												
> 42 días (6 semanas)	25	3	(1,5-20,2)	20	70	(29-98,2)	27	2,9	(2,4-5,0)	27	0,5	(0,3-0,5)
≤ 42 días (6 semanas)	23	5,4	(0,9-9,4)	20	75	(44,7-117)	23	3,7	(3,1-6,5)	26	0,4	(0,3-0,7)
BAAR												
Negativa	29	1,4	(0,5-15,9)	24	47,5	(17-71)	35	2,7	(2-4,1)	35	0,4	(0,2-0,6)
Positiva	34	8,3*	(1,9-14,3)	27	85*	(50-120)	33	3,7*	(3,2-5,7)	35	0,5*	(0,3-0,7)
IMC												
Bajo peso	10	6	(1,8-93,2)	6	114	(96-120)	9	5,1	(3,7-11,8)	9	0,6	(0,4-1,3)
Peso normal	38	6	(1,4-14,3)	28	70*	(34-97)	35	3,4*	(2,6-4,9)	35	0,4	(0,3-0,6)
Sobrepeso	18	3,4	(0,2-13,6)	13	55*	(36-78)	19	2,8*	(1,8-4,0)	19	0,4	(0,2-0,6)
Síntomas												
No	10	6,2	(0,5-54,5)	9	32	(9,5-45)	10	4	(2,6-4,4)	11	0,4	(0,2-0,6)
Sí	61	7,4	(1,4-15,9)	45	71*	(42-106)	66	3,4	(2,6-5,1)	67	0,4	(0,3-0,7)
Dolor torácico												
No	48	5	(1,1-14,5)	36	54	(28,2-102)	49	3,7	(2,3-5,1)	52	0,4	(0,3-0,6)
Sí	22	10,2	(1,2-18)	17	71	(39,5-93)	24	3	(2,6-4,7)	23	0,5	(0,3-0,8)

	Visita Basal											
	PCR			VSG			RNL			RML		
	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ	n	mediana	RIQ
Tos productiva												
No	34	3,5	(0,5-17,7)	25	36	(12,5-69)	36	3,2	(2,1-4,1)	38	0,4	(0,2-0,6)
Sí	36	7,6	(1,8-15,8)	28	75*	(50,7-116)	39	3,5*	(2,8-5,9)	39	0,5*	(0,3-0,8)
Hemóptisis												
No	56	6,8	(1,7-18,2)	44	56,5	(32-95,7)	59	3,5	(2,6-4,9)	61	0,4	(0,4-0,6)
Sí	10	2,2	(1,9-9,7)	6	47,5	(12,5-120)	12	3,1	(1,9-5,8)	12	0,3	(0,2-0,8)
Sudores nocturnos												
No	45	4,3	(0,8-16)	32	45	(17-85)	48	3,2	(2,4-4,8)	50	0,4	(0,3-0,6)
Sí	22	7,6	(1,7-12,7)	19	72*	(53-99)	24	3,5	(2,6-6,2)	24	0,5*	(0,3-0,8)
Disnea												
No	54	6,8	(1,4-15,4)	40	68,5	(28,2-102)	58	3,5	(2,4-5,1)	60	0,4	(0,3-0,6)
Sí	15	3	(1,2-35,7)	13	50	(37-89)	16	3,4	(2,6-5,6)	16	0,5	(0,3-0,8)
Síndrome constitucional												
No	33	1,9	(0,6-10)	28	42	(14,5-71,5)	36	2,9	(2,1-4,1)	38	0,3	(0,2-0,5)
Sí	34	10,8*	(3,9-18)	25	79*	(54-120)	36	3,9*	(2,8-5,5)	36	0,5*	(0,4-0,8)
Fiebre												
No	34	2,5	(0,6-16,1)	26	39	(15,5-68,5)	36	3,2	(2,2-4,2)	38	0,4	(0,2-0,6)
Sí	35	9,4	(1,8-24,5)	27	79*	(56-120)	38	3,5	(2,8-5,2)	38	0,5	(0,3-0,7)
Linfadenopatías												
No	59	7,8	(1,5-22,9)	45	71	(42-101,5)	64	3,6	(2,7-5,1)	65	0,5	(0,3-0,5)
Sí	11	1,4*	(0,2-12,2)	8	29,5	(13,2-66,2)	11	2,1*	(1,3-3,1)	12	0,2*	(0,2-0,4)

* p-valor<0,05 al comparar entre grupos (test Mann-Whitney)

Tabla 19: Análisis basal de los PIs en adultos

Se analizó cómo influyen las diferentes variables recogidas en la evolución de los PI. Comenzaremos por los resultados obtenidos en adultos. No se observaron diferencias entre sexos al medir la evolución de los PI, pero sí que vimos que, según el grupo de edad, los valores de PCR, VSG, MLR, CH50 y C3 varían, viéndose un descenso significativo en el T2 y en el T3 en todos los grupos de edad de adultos, excepto en el de > 60 años. En cambio, los valores de RNL y de C4 sí que disminuyen en este grupo de edad al T3 y al T2, respectivamente.

En relación con los hábitos tóxicos (consumo de alcohol y tabaco), el país de origen (España o fuera de España), comorbilidades previas, tipo de diagnóstico no se han encontrado diferencias remarcables en el análisis de los PIs a lo largo del tiempo.

Para el análisis de PIs en aquellos casos que habían tenido una exposición previa a fármacos antituberculosos, hubo una disminución significativa de los valores en aquellos sin exposición previa, aunque hay que tener en cuenta que la n de casos con exposición previa a fármacos antituberculosos era baja (7 en total, todos adultos).

También nos encontramos con una *n* baja al analizar los PIs según la historia previa a la administración de la tuberculina, aquellos en los que nunca se les administró tuberculina se observó un descenso de los valores de todos los PIs en el tiempo.

Al analizar el tipo de TB, vimos que, los casos con TB pulmonar experimentaron un descenso de los todos los PIs al T2 y T3, excepto CH50 que sólo disminuyó significativamente en el T3. Por otra parte, el RNL y el C3 resultaron tener un descenso significativo de sus valores en T3, pero sólo en aquellos con TB pulmonar + extrapulmonar. Los resultados también muestran que los valores de PCR, C3, C4 y VSG disminuyeron en aquellos participantes diagnosticados con TB extrapulmonar.

A nivel microbiológicos, se observó un descenso estadísticamente significativo de los niveles de PCR, RNL, RML, C3 y C4 en los casos con cultivo positivo en el T2 y de VSG y CH50 al T3. En niños sólo se observó un descenso significativo de los valores de RNL en el T2 y T3 en aquellos casos con cultivo negativo. En lo que respecta a los resultados de BAAR, los casos con un resultado positivo vieron valores de PCR, RNL y C3 disminuidos en T2 y T3; y los valores de VSG, RML, CH50 y C4 en T3.

En todos los PIs se observó un descenso significativo en el T2 y T3 en los participantes sensibles a fármacos antituberculosos, excepto VSG y CH50 que sólo tuvieron este descenso en T3.

Cuando analizamos los valores de los PI según el IMC de los pacientes, vimos que los que tenían bajo IMC observaron una disminución de los valores de RNL al T2 y T3 y de PCR, VSG y MLR en T3. Los participantes con elevado peso vieron afectados los valores de C3, RNL y C4 en T3; y en aquellos con normo-peso se vio que los valores de PCR, RNL, C3 y C4 disminuían en T2 y T3 y os de VSG, RML y CH50 sólo en T3.

En aquellos participantes con síntomas al inicio estudio, el valor de PCR, VSG, RNL, C3 y C4 vieron sus valores disminuidos significativamente en T2 y T3, y RML y CH50 en T3. Además, todos valores de PI, excepto CH50, observaron un descenso significativo en T2 y T3 en aquellos pacientes sin linfadenopatías detectadas en la VB. CH50 sólo tuvo estas diferencias en T3.

En niños, a nivel microbiológico, observamos diferencias en la evolución de los niveles de PCR y VSG en T2 y T3, NLR en T2 y T3 y RML en T2 en los casos con BAAR negativo, y diferencias en T2 y T3 los casos con cultivo negativo. Encontramos que la sintomatología general se correlacionaba con una disminución significativa de los valores de PCR, VSG, y NLR en T2 y T3.

Los niveles de CH50, C3 y C4 se encontraron dentro de los valores normales tanto en adultos como en niños, en la BL y durante el tratamiento, aunque se encontraron algunos descensos estadísticamente significativos al estratificar por las diferentes variables analizadas a lo largo del tiempo.

Todos estos resultados se pueden consultar en el Anexo 10.

➤ SGRQ

Se analizaron 85 SGRQ cumplimentados de 38 pacientes adultos, 33 con TB pulmonar y 5 con TB pulmonar + extrapulmonar, confirmada microbiológicamente. El número de cuestionarios completados en cada visita se puede ver en la siguiente tabla:

Visita	Nº cuestionarios completados	Visita	Nº cuestionarios completados
VB	38	VB- T2	22
T2	26	VB- T3	19
T3	21	VB- T2- T3	14

Tabla 20: Cuestionarios SGRQ respondidos por visita

La mediana de la puntuación del SGRQ total en el conjunto de todos los participantes fue de 28,1 puntos en la VB, 32,5 en el T2 y 17,1 en el T3. La mejora en la puntuación entre la VB y el T3 resultó significativa, estando estos valores por encima del rango normal, entre 5-7 puntos, pero no se observó mejoría entre VB y T2.

Al analizar la puntuación del SGRQ por grupos en el momento del diagnóstico, sólo los mayores de 60 años y los que presentaban comorbilidades, presentaron valores dentro de la normalidad, aunque los pacientes con comorbilidades fueron empeorando su puntuación en la escala a lo largo del tratamiento.

Además, vimos que los pacientes de mediana edad (41-60 años), los que presentaron algún síntoma, y en concreto los que reportaron dificultad respiratoria en la VB, obtuvieron un valor significativamente más alto en la escala de SGRQ (mediana de 49, 40,95 y 53 respectivamente) que los que tenían entre 18-40 años y no presentaban síntomas, respectivamente.

Vimos diferencias entre sexos, ya que sólo en las mujeres se vio una disminución estadísticamente significativa en T2 y en T3. También se observó una mejora significativa en la SGRQ escala en T3 en los participantes de mediana edad, aquellos sin comorbilidades, los nacidos en España, los que tenían valores de PCR ≥ 5 mg/ml o VSG ≥ 20 mm/h, y los casos que presentaban tos productiva, disnea o síntomas sistémicos (sudores nocturnos, síndrome constitucional o fiebre).

		Score total SGRQ						
		N1	mediana VB (a)	mediana T2 (b)	p-valor 1	N2	mediana T3 (c)	p-valor 2
	Total	22	28,1	32,5	0,8	19	17,1	0,004*
Sexo	Hombres	15	14,2	31,8	0,1	12	18,6	0,07
	Mujeres	7	46,3	33,1	0,04*	7	12,9	0,03*
Edad	18-40	8	19,8	20,8	0,9	6	18,6	0,1
	41-60	10	44,9	40,9	0,7	11	23	0,02*
	>60	4	5,3	7,1	0,7	2	4,1	0,6
País de origen	España	9	41	33,1	0,9	7	22,37	0,02*
	Fuera de España	12	16,3	21,3	0,7	11	12,2	0,1
Consumo abusivo alcohol	Sí	8	23,6	32,3	0,2	6	18,7	0,05*
	No	11	46,3	38,4	0,1	11	14	0,01
Consumo tabaco	Sí	11	44	44	0,2	9	20,3	0,04*
	No	10	9,64	9	0,1	10	12,55	0,04*
Comorbilidades	Sí	4	5,3	14,5	0,7	3	20,3	0,3
	No	18	35,8	35,75	0,7	16	15,55	0,01*
Enfermedad psiquiátrica	Sí	2	60,7	55,4	0,2	2	46,39	0,7
	No	20	23,55	32,1	0,9	17	14	0,003*
PCR	<5 mg/L	10	17,95	35,1	0,9	8	23,4	0,3
	>5 mg/L	8	43,5	44,6	0,7	9	14	0,01*
VSG	<20 mm/h	3	7	7,2	1	1	20,1	0,3
	>20 mm/h	14	38,5	41,6	0,6	14	19,7	0,01*
BAAR	Positive	13	41	38,4	0,8	13	14	0,005*
	Negative	9	10,8	8,48	0,4	6	23,4	0,6
Cultivo	Positive	21	25,4	32,4	0,9	18	15,55	0,007*
	Negative	0	-	-	-	-	-	-
Síntomas	No	3	6,2	8,48	0,6	2	26,39	0,2
	Sí	19	40,9	33,1	0,6	17	14	0,0007*
Dolor pecho	No	18	26,2	32,1	0,8	13	14	0,05*
	Sí	4	33,2	38,1	0,9	6	18,7	0,03*
Tos productiva	No	9	14,2	19	0,8	7	20,3	0,6
	Sí	13	46,3	33,1	0,6	12	12,5	0,003*
Hemoptisis	No	16	26,2	32,6	0,6	16	20,2	0,01*
	Sí	5	46,6	39,8	0,8	2	9,2	0,2
Sudores nocturnos	No	12	23,6	35,1	0,3	10	18,6	0,2
	Sí	10	41	32,6	0,08	9	12,9	0,008*
Disnea	No	17	21,7	31,8	0,7	15	14	0,03*
	Sí	5	48,7	43,4	0,3	4	23,5	0,07
Síndrome constitucional	No	12	14,6	9,9	0,5	8	18,6	0,5
	Sí	10	43,7	35,8	0,2	10	17,1	0,007*
Fiebre	No	12	13,7	14,5	0,8	8	21,5	0,4
	Sí	10	43,7	38,6	0,8	11	14	0,003*

Tabla 21: Evolución del SGRQ total

VB: Visita basal

p-valor 1: pvalue entre BL y T2

p-valor 2: pvalue entre BL y T3

p-valor 2: pvalue entre BL y T3

N1: Número de participantes con SGRQ completado en VB y T2

N2: Número de participantes con SGRQ completado en VB y T3

(a): mediana de la VB SGRQ en participantes con SGRQ completado en VB y T2

(b): mediana de T2 SGRQ en participantes con SGRQ completado en VB y T2

(c): mediana de T3 SGRQ en participantes con SGRQ completado en VB y T3

* p-valor<0,05 al comparar con VB (Wilcoxon-test para datos pareados)

En la T3 sólo los pacientes >60 años continuaron con valores normales de SGRQ. Los datos basales completos se pueden consultar en el Anexo 11.

➤ Kessler-10

El analizaron un total de 164 cuestionario Kessler-10, correspondientes a 60 pacientes. De estos, 40 tenían TB pulmonar, 7 pulmonar + extrapulmonar, 11 extrapulmonar y 2 diseminada. En la siguiente tabla vemos la distribución de cuestionarios respondido para cada una de las visitas de estudio:

Visita	Nº cuestionarios completados	Visita	Nº cuestionarios completados
VB	60	VB- T2	55
T2	55	VB- T3	49
T3	49	VB- T2- T3	49

Tabla 22: Cuestionario Kessler-10 respondidos por visita

La mediana de la puntuación Kessler-10 en nuestra cohorte fue de 14 en VB, 11 en T2 y 10 en T3, habiendo diferencias entre el valor de la VB con el T2 y el T3.

En el momento basal, las personas entre 41-60 años, nacidas en España, y aquellas con antecedentes de enfermedad psiquiátrica, obtuvieron puntuaciones superiores al punto de corte considerado normal en la escala Kessler-10 (20 puntos). El resto de los grupos analizados obtuvieron una puntuación dentro del rango de valores normales.

En el análisis de la evolución de la escala Kessler-10 a lo largo del tratamiento, se observó una mejora significativa tanto en el T2 como en el T3, y esta mejora significativa se observó en los hombres, pero no en las mujeres.

También se observó una mejora significativa en la puntuación de la escala en el T2 y T3, en aquellos casos de edad comprendida entre 41-60 años, los nacidos en España, sin comorbilidades, sin enfermedad psiquiátrica, con ERS > 20mm/h y con presencia de síntomas.

		Escala Kessler-10						
		N1	median BL (a)	median T2 (b)	p-valor 1	N2	median T3 (c)	p-valor 2
	Total	55	14	11	0,01*	49	10	0,001*
Sexo	Hombres	41	14	11	0,08	36	10	0,006*
	Mujeres	14	14	11	0,07	13	12	0,09
Edad	18-40	23	13	10	0,45	18	10	0,3
	41-60	21	20	12	0,009*	20	12,5	0,001*
	>60	11	10	10	0,7	11	0	0,2
País de origen	España	21	20	12	0,03*	19	14	0,01*
	Fuera de España	33	12	10	0,2	29	10	0,06
Consumo abusivo alcohol	Sí	21	17	11	0,05*	18	11	0,05*
	No	29	13	10	0,09	26	10	0,02*
Consumo tabaco	Sí	23	14	17	0,4	23	10	0,003*
	No	31	15	10	0,007*	25	10	0,09
Comorbilidades	Sí	13	10	14	0,3	13	10	0,6
	No	42	16,5	10	0,001*	36	10	0,0006*
Enfermedad psiquiátrica	Sí	6	28,5	16	0,52	5	0	0,06
	No	49	13	11	0,02*	44	10	0,006*
PCR	<5 mg/L	20	17,5	11	0,05*	18	10	0,06
	>5 mg/L	27	13	11	0,2	24	10	0,05*
VSG	<20 mm/h	3	13	13	0,8	2	8,5	0,6
	>20 mm/h	31	17	12	0,04*	30	10	0,0007*
BAAR	Positive	29	17	18	0,3	26	10	0,002*
	Negative	21	14	10	0,009*	19	10	0,08*
Cultivo	Positive	52	14	10,5	0,02*	48	10	0,002*
	Negative	0	-	-	-	-	-	-
Síntomas	No	7	12	0	0,1	6	15	0,7
	Sí	48	14,5	11,5	0,03*	43	10	0,0007*
Dolor pecho	No	37	14	11	0,06	34	10	0,01*
	Sí	16	16	12	0,3	14	10	0,05*
Tos productiva	No	21	12	8	0,04*	20	12	0,15
	Sí	33	15	11	0,16	28	10	0,004*
Hemoptisis	No	39	13	11	0,01*	35	12	0,01*
	Sí	12	18,5	11,5	0,7	10	10	0,2
Sudores nocturnos	No	33	13	10	0,1	30	10	0,1
	Sí	19	17	12	0,06*	16	11,5	0,008*
Disnea	No	41	13	10	0,05*	37	10	0,02*
	Sí	12	20	15,5	0,3	11	10	0,02*
Síndrome constitucional	No	24	14	10,5	0,2	22	10	0,07
	Sí	29	15	12	0,05*	26	10	0,009*
Fiebre	No	24	16	11,5	0,02*	21	13	0,08
	Sí	30	14	10,5	0,2	27	10	0,005*

Tabla 23: Evolución de la escala Kessler-10

VB: Visita basal

p-valor 1: pvalue entre BL y T2

p-valor 2: pvalue entre BL y T3

p-valor 2: pvalue entre BL y T3

N1: Número de participantes con Kessler-10 completado en VB y T2

N2: Número de participantes con Kessler-10 completado en VB y T3

(a): mediana de la VB Kessler-10 en participantes con SGRQ completado en VB y T2

(b): mediana de T2 Kessler-10 en participantes con Kessler-10 completado en VB y T2

(c): mediana de T3 Kessler-10 en participantes con Kessler-10 completado en VB y T3

* p-valor<0,05 al comparar con VB (Wilcoxon-test para datos pareados)

Todos los pacientes obtuvieron una puntuación en la escala de Kessler-10 dentro de los rangos de normalidad al final del periodo de estudio. Los datos basales completos se pueden consultar en el Anexo 11.

1.3 Factores predictores de la evolución de la enfermedad

Tras realizar la evaluación y el análisis de todos los biomarcadores incluidos en este estudio a lo largo del tiempo y su relación con otras variables, se realizó un análisis para detectar cuál o cuáles podían ser de utilidad a nivel clínico para poder predecir la conversión del cultivo o la presencia de síntomas al T2, nuestros 2 resultados/ outcomes de estudio.

Las variables estudiadas fueron: los niveles de PIs, el resultado de BAAR, la escala de gravedad clínica, la puntuación total SGRQ y la escala Kessler-10 en el momento basal.

Para evaluar la capacidad de predicción de la negativización del cultivo del esputo, de las variables seleccionadas, sólo tuvimos en cuenta los datos de casos de TB pulmonar en adultos confirmada microbiológicamente. Un total de 58 (61,7%) participantes tenían TB pulmonar, 29 (50%) tenían BAAR positiva en esputo y 48 (82,7%) un cultivo de esputo positivo en BL. En el T2, 15/21 habían convertido a BAAR negativo, y 18/25 habían convertido el cultivo de esputo a negativo.

En este análisis solo se encontraron diferencias en la puntuación obtenida con la severidad clínica. Es decir, aquellos participantes con una puntuación de 4 o más en la escala de gravedad clínica tendrían 8 veces más probabilidades de sufrir un retraso en la conversión del cultivo en el T2. Por tanto, esto nos sugiere que la evaluación la gravedad clínica mediante una escala de signos y síntomas, podría servir para predecir un aumento del tiempo de conversión del cultivo.

	N/Total	%	N/CC T2 ^a	%	OR	IC	p-valor ^b
PCR Cat (>5mg/L)	17/29	58,6	11/18	55	0,62	0,12-3,26	0,6
VSG cat (>20mm/h)	25/27	93	17/18	94,4	1,98	0,11-36,59	0,6
RNL cat ^c	19/31	61,3	13/22	59,1	0,78	0,15-4,10	0,8
RML cat ^c	20/31	64,5	14/22	63,6	0,86	0,16-4,52	0,8
C3 cat ^c	14/26	53,8	11/20	55	1,24	0,19-7,97	0,8
C4 cat ^c	15/26	57,7	11/20	55	0,61	0,09-4,13	0,6
CH50 cat ^c	14/23	60,9	11/17	64,7	1,74	0,25-12,24	0,6
BAAR	8/31	25,8	5/22	22,7	0,57	0,11-3,20	0,5
Gravedad clínica ^d	13/25	52	11/16	68,7	8.1	1,13-56,47	0.04
SGRQ total cat ^e	17/20	85	10/13	76,9	-	-	0,3
Kessler-10 cat ^f	8/20	32	6/18	33,3	0,97	0,13-7,38	0,9

Tabla 24: Análisis de los factores predictivos de la conversión del cultivo en el mes 2 (sólo casos con cultivo + en VB)

- a) CCT2: conversión cultivo T2
 b) ajustado por edad
 c) categorías: \geq mediana; $<$ mediana
 d) categorías: ≥ 4 síntomas; < 4 síntomas
 e) categorías: ≥ 7 ; ≤ 7
 f) categorías: ≥ 20 ; < 20

También evaluamos la utilidad de los parámetros seleccionados, para predecir la conversión del cultivo en T2 mediante curvas ROC. Los mejores resultados se obtuvieron con la PCR con una AUC = 0,716, punto de corte $\geq 0,82$ mg/L, S = 90% y E = 22,2%. Esto sugiere que ninguno de los parámetros evaluados parece ser útil como sustitutos del CCE, excepto la PCR, aunque es inespecífica. En la siguiente tabla están representados los puntos de corte, S, E y AUC de todos los parámetros evaluados:

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC
PCR	$\geq 0,82$	85	22,2	0,7167
ESR	≥ 14	100	11,11	0,4644
NLR	$\geq 5,9$	22,73	88,89	0,4797
MLR	$\geq 1,1$	13	100	0,6020
C3	$\geq 155,3$	65	50	0,4984
C4	$\geq 28,6$	80	33,33	0,4884
CH50	$\geq 68,06$	70,95	50	0,4550
Severidad clínica	≥ 4	68,75	77,78	0,5991
Kessler-10	≥ 15	50	42,86	0,3520
Escala SGRQ total	$\geq 40,9$	53,85	71,43	0,4740

Tabla 25: Punto de corte de los parámetros analizados para predecir la conversión del cultivo en el T2

Al analizar los datos frente a la persistencia o ausencia de síntomas en el T2, encontramos diferencias estadísticas según niveles de VSG ≥ 20 mm/h, valores de c4 superiores a la mediana en la VB (32,55 mg/dl) y en resultados de BAAR positivo en la VB. A continuación, se muestran los resultados en la tabla 23 (Tabla 5).

	N/Total	%	N/PST2 ^a	%	OR	IC	p-valor ^b
PCR Cat (≥ 5 mg/L)	35/60	58,3	14/22	63,6	1,48	0,50-4,43	0,5
VSG cat (≥ 20 mm/h)	41/47	87,2	17/17	100	-	-	0,05
RNL cat ^c	31/65	47,7	10/24	41,7	0,67	0,24-1,87	0,4
RML cat ^c	32/65	49,2	11/23	47,8	0,88	0,31-2,47	0,8
C3 cat ^c	23/45	51,1	10/16	62,5	1,93	0,54-6,85	0,3
C4 cat ^c	23/45	51,1	12/16	75	4,88	1,23-19,30	0,024
CH50 cat ^c	16/32	50	7/12	58,3	1,72	0,40-7,37	0,5
BAAR	34/64	53,1	7/23	30,4	0,23	0,07-0,68	0,009
Cultivo	54/64	84,4	21/24	87,5	1,45	0,29-7,18	0,6
Severidad clínica ^d	23/45	51,1	11/19	57,9	1,05	0,71-1,55	0,8
SGRQ total cat ^e	28/34	82,3	13/14	92,8	4,98	0,45-54,66	0,2
Kessler-10 cat ^f	17/42	40,5	7/16	43,7	0,97	0,13-7,38	0,9

Tabla 26: Análisis de los factores predictivos de la presencia de síntomas en el mes 2 (sólo casos con presencia de síntomas en VB)

PST2: presencia síntomas T2

b) ajustado por edad

c) categorías: \geq mediana; $<$ mediana

d) categorías: ≥ 4 síntomas; < 4 síntomas

e) categorías: ≥ 7 ; ≤ 7

f) categorías: ≥ 20 ; < 20

En cuanto a la predicción de la presencia de síntomas en la T2, se obtuvieron mejores resultados del AUC con la VSG (AUC = 0. 6154, cut-off ≥ 47 mm/h, S= 88,24%, E= 40%); C4 (AUC=0,6437, cut-off $\geq 32,7$ mg/dl, S= 75%, E=62,07%); y SGRQ total (AUC =0,6395, cut-off $\geq 25,4$; S= 71,43, E= 60).

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC
PCR	$\geq 8,76$	59,09	60,53	0,4496
ESR	≥ 47	88,24	40	0,6154
NLR	$\geq 3,2$	55,33	48,78	0,5069
MLR	$\geq 0,9$	21,74	90,48	0,4379
C3	≥ 206	43,75	89,66	0,6045
C4	$\geq 32,7$	75	62,07	0,6437
CH50	$\geq 71,78$	58,33	75	0,5598
Severidad clínica	≥ 4	57,89	53,85	0,5300
Kessler-10	≥ 12	81,25	42,31	0,5198
Escala SGRQ total	$\geq 25,4$	71,43	60	0,6395

Tabla 27: Punto de corte de los parámetros analizados para predecir la presencia de síntomas en el T2

Las curvas ROC pueden verse en el anexo 12 y 13.

2. RESULTADOS OBJETIVO 3

Pasamos a describir los resultados del objetivo específico 3.

Objetivo específico 3: Estudiar la calidad de vida mediante el cuestionario BCN-Q y reducirlo a través de la conversión de la escala para poder implementarlo durante el manejo clínico de los pacientes con tuberculosis.

Para analizar los resultados del objetivo 3, se incluyeron aquellos participantes mayores de 18 años que habían completado el cuestionario BCN-Q en la VB.

En total, se analizaron los datos de 144 cuestionarios de 65 pacientes de la cohorte prospectiva STAGE-TB. El 70,7% (46) de los pacientes respondieron al cuestionario en T2 y en T3 el 50,7% (33). La distribución en su totalidad del número de cuestionarios completados la podemos ver en la siguiente tabla:

Visita	Nº cuestionarios completados	Visita	Nº cuestionarios completados
VB	65	VB- T2	43
T2	46	VB- T3	32
T3	33	VB- T2- T3	25

Tabla 28: Cuestionarios BCN-Q respondidos por visita

2.1 Descripción de la cohorte

El conjunto de participantes incluidos estaba formado por un 70,8% de hombres (47) y un 27,7% de mujeres (18), con una media de edad de 47,2 (DS:14,5). La franja de edad más representada fue la de 41-60 años con un 49,2%, seguida de la de 18-40 (30,8%) y por último los mayores de 60 años (20%).

Más de la mitad procedían de un país europeo (52,3%). El resto procedían de países latinoamericanos y asiáticos, cada uno representado con el 20% del total, y tan sólo un 7,7 % de participantes eran de origen africano.

El 61,5 % (40) de los casos fueron diagnosticados con TB pulmonar, el 21,5% (14) TB extrapulmonar, 12,3% (8) pulmonar + extrapulmonar y el 4,65 (3) TB diseminada.

El 47,7 % dieron positivo en el frotis al realizar la prueba de BAAR. Se puede consultar la tabla con la descripción de los datos en el Anexo 14.

2.2 Descripción de los resultados BCN-Q

De todos los 144 cuestionarios analizados, hubo pacientes que no respondieron a todas las preguntas. La distribución de las respuestas de la BCN-Q se muestra en el Anexo 15 y la distribución de las respuestas para cada una de las preguntas de cada dominio del BCN-Q-18 se muestra en las siguientes tablas:

PRECARIEDAD LABORAL		BL		T2		T3	
		total	(%)	total	(%)	total	(%)
1. ¿Has requerido asistencia social u otro tipo de asistencia?	Si	9	13,8	9	20,5	8	24,2
	No	55	84,6	35	79,5	25	75,8
2. En caso afirmativo, ¿qué tipo de asistencia?	Bienes	3	37,5	5	62,5	4	50,0
	Medicinas	2	25,0	2	25,0	2	25,0
	Vivienda	2	25,0	0	0,0	1	12,5
	Para los niños	1	12,5	1	12,5	1	12,5
3. Desde que tu familia conoce el estado en el que te encuentras, ¿te han podido ayudar económicamente?	Sí, siempre	18	29,0	12	29,3	10	31,3
	A veces	5	8,1	7	17,1	5	15,6
	No los necesito	17	27,4	13	31,7	9	28,1
	No	22	35,5	9	22,0	8	25,0
4. ¿Tienes que hacerte cargo de alguien?	No	37	57,8	22	45,8	14	36,8
	Niños < 15 años	18	28,1	13	27,1	14	36,8
	Niños > 15 años	5	7,8	4	8,3	2	5,3
	Padres	6	9,4	4	8,3	4	10,5
	Hermanos	1	1,6	1	2,1	1	2,6
	Otras personas	4	6,3	4	8,3	3	7,9
5. ¿Quién provee la financiación principal en casa?	Sólo yo	23	41,8	19	47,5	16	51,6
	2 de nosotros	23	41,8	21	52,5	15	48,4
	Más de 2 de nosotros	9	16,4	0	0,0	0	0,0
6. ¿Cuántas veces a la semana comes carne, pescado o huevos?	1 vez a la semana	10	15,6	4	9,8	2	6,1
	Nunca (no puedo pagar)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	2-3 días a la semana	29	45,3	23	56,1	19	57,6
	La mayoría de los días	25	39,1	14	34,1	12	36,4
	Nunca (soy vegetariano)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
7. ¿Cuántas veces a la semana comes diariamente (leche, queso, yogurt)?	1 vez a la semana	4	6,3	1	0,0	0	2,2
	Nunca	1	1,6	0	0,0	0	0,0
	2-3 días a la semana	11	17,2	9	8,0	24,24	26,7
	La mayoría de los días	48	75,0	30	25,0	75,76	71,1

Tabla 29: Distribución de las respuestas del dominio precariedad laboral

IMPACTO EMOCIONAL		BL		T2		T3	
		total	(%)	total	(%)	total	(%)
8. ¿Estás preocupado por contagiar a otras personas?	Sí	46	71,88	19	45,2	13	39,39
	No	14	21,88	19	45,2	19	57,58
	No me preocupa	3	4,69	3	7,1	0	0
	No pienso en ello	1	1,56	1	2,4	1	3,03
9. ¿A quién temes contagiar?	Miembros de la familia	44	74,58	24	46,2	11	25
	Amigos	19	32,2	8	15,4	7	15,91
	Otras personas	19	32,2	8	15,4	8	18,18
	Nadie	10	16,95	12	23,1	18	40,91
10. ¿Piensas que tu enfermedad te ha cambiado la vida y/o tu personalidad?	No	38	60,32	16	37,2	21	67,74
	Sí, mi vida	11	17,46	14	32,6	1	3,23
	Sí, mi personalidad	2	3,17	3	23,3	1	3,23
	Sí, ambas	12	19,05	10	23,3	8	25,81
11. Dentro de los últimos 3 meses o desde tu última visita, ¿has tenido problemas para conciliar el sueño?	No, he estado durmiendo bien	28	47,46	20	48,8	22	68,75
	Sí, me cuesta conciliar el sueño	20	33,9	13	31,7	4	12,5
	Sí, me despierto antes de lo que debiera	11	18,64	8	19,5	6	18,75
12. ¿Has vuelto a trabajar después de ser diagnosticado de tu enfermedad?	No, físicamente no podía	16	41,03	16	47,1	3	10,71
	No, no quería volver	3	7,69	1	2,9	1	3,57
	No, me han despedido	7	17,95	6	17,6	5	17,86
	Sí	13	33,33	11	32,4	19	67,86
13. ¿Cómo te sientes?	Culpable	3	4,84	0	0	2	0
	Avergonzado	5	8,06	1	2,1	0	0
	Triste	10	16,13	2	4,2	2	5,71
	Sin esperanza	0	0	0	0	0	0
	Preocupado	5	8,06	2	4,2	2	5,71
	Angustiado	29	46,77	17	35,4	4	11,43
	Molesto	7	11,29	4	8,3	2	5,71
	Enfadado	8	12,9	2	4,2	0	0
	Feliz	5	8,06	10	20,8	7	20
Ninguna de las anteriores	13	20,97	10	20,8	16	45,71	

Tabla 30: Distribución de las respuestas del dominio impacto emocional

	ESTIGMA	BL		T2		T3	
		total	(%)	total	(%)	total	(%)
36. ¿Has ocultado tu enfermedad a alguien?	Todo el mundo	1	1,59	2	4,3	0	0
	Familia	1	1,59	2	4,3	2	5
	Novio/novia	0	0	0	0	0	0
	Amigos	4	6,35	5	10,9	6	15
	Compañeros trabajo	0	0	3	6,5	5	12,5
	Compañeros del colegio/universidad	1	1,59	2	4,3	0	0
	Otros	9	14,29	3	6,5	5	12,5
	Nadie	47	74,6	29	63	22	55
40. ¿Tienes el apoyo de su familia?	No	4	6,15	4	9,5	1	3,13
	A veces	3	4,62	5	11,9	4	12,5
	Sí, siempre	58	89,23	33	78,6	27	84,38
41. ¿Tu familia le anima a tomar diariamente su medicina?	No me animan	2	3,23	2	4,8	2	6,06
	Me anima a veces	4	6,45	3	7,1	2	6,06
	No hablábamos del tema	2	3,23	4	9,5	2	6,06
	Me anima mucho	52	83,87	31	73,8	23	69,7
	Ni me animan ni me desaniman	2	3,23	2	4,8	4	12,12
42. ¿Alguna vez tus amigos o conocidos le han rechazado por tener tuberculosis?	Ninguno de ellos	47	83,93	33	78,6	26	81,25
	Alguno de ellos	8	14,29	9	21,4	6	18,75
	Muchos	1	1,79	0	0	0	0
	Todos	0	0	0	0	0	0
52. ¿Piensas que tu enfermedad disminuye tus oportunidades de casarte?	Sí	5	9,8	6	18,8	0	0
	No	46	90,2	26	81,3	27	100

Tabla 31: Distribución de las respuestas del dominio estigma

2.3 Puntuación BCN-Q a lo largo del tiempo

La figura 14 muestra cómo la puntuación global del BCN-18 disminuye a lo largo del tiempo. La puntuación media al inicio fue de 6,92, en el T2 de 6,12 y en el T3 de 5,16. Esta mejora fue estadísticamente significativa entre la VB y en la visita final de tratamiento.

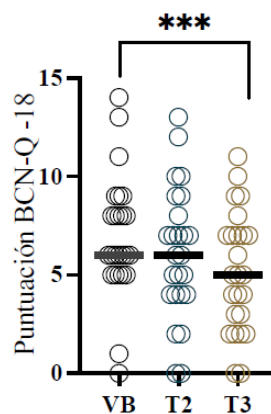


Figura 14: Evolución del BCN-Q-18 (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$)

También medimos la evolución de la puntuación del BCN-Q para cada uno de los dominios creados:

- Precariedad económica: en este dominio hubo un aumento de la puntuación en el T2 que se mantuvo hasta el T3. No se vieron diferencias entre los momentos temporales estudiados.

Precariedad económica

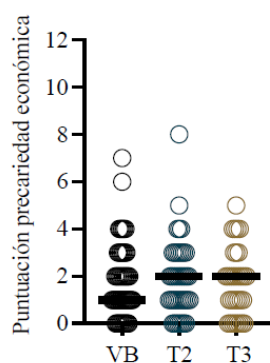


Figura 15: Evolución del dominio precariedad económica

- Impacto emocional: se observó una mejora en la puntuación a lo largo del tiempo, pero no resultaron significativas hasta el T3. Es decir, se vieron diferencias en los valores medios entre la VB y el T3 y entre el T2 y T3.

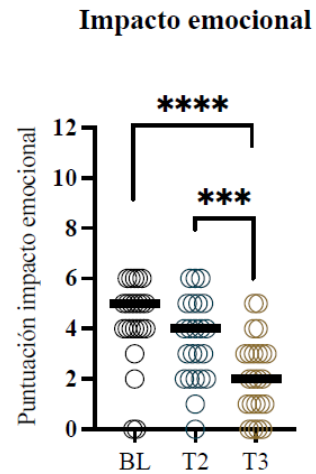


Figura 16: Evolución del dominio impacto emocional (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

- Estigma: para este dominio la puntuación media reportada por los participantes del estudio se mantuvo constante en el tiempo, siendo la media siempre diferente de cero.

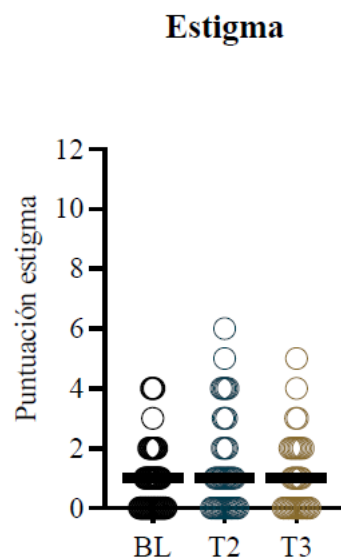


Figura 17: Evolución del dominio impacto emocional

2.4 Puntuación BCN-Q-18 según variables demográficas

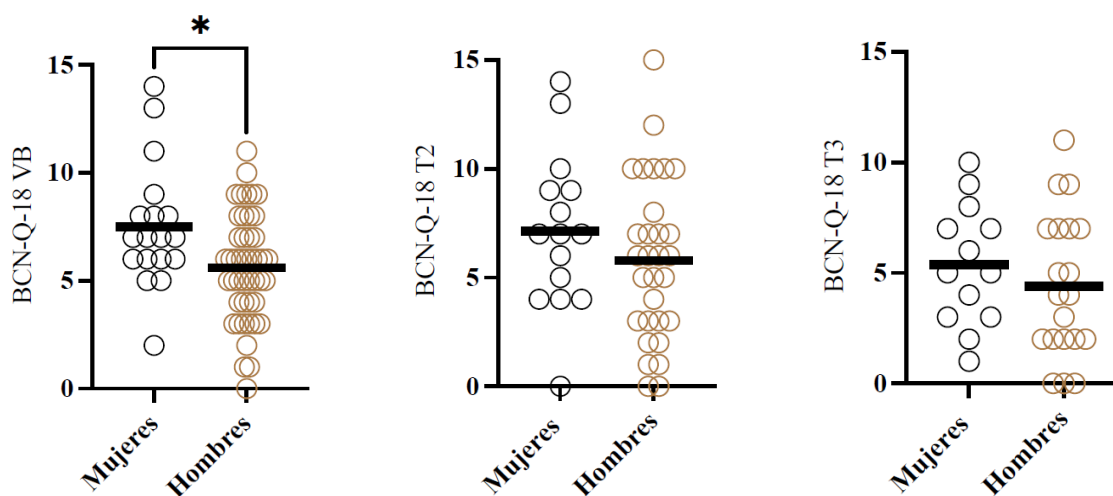
Analizamos el BCN-Q-18 para cada una de las variables demográficas, con el fin de obtener información sobre cómo la TB podía estar afectando en función de las

características de los participantes. Las variables demográficas analizadas fueron el sexo, la edad y país de origen.

➤ Sexo

En primer lugar, comenzamos analizando si había diferencias en la escala BCN-Q-18 según el sexo. En las figuras 8, 9 y 10 podemos ver las diferencias en la puntuación del BCN-Q-18 entre hombres y mujeres, para cada una de las visitas de estudio. Sólo se observaron diferencias en la VB.

La tendencia de los resultados del cuestionario a lo largo del tiempo fue diferente para ambos sexos. La puntuación fue mayor para las mujeres durante todo el periodo de estudio, 7,5 puntos de media al inicio del estudio, 7,1 en el T2 y 5,4 en el T3. Mientras que el valor medio en los hombres fue de 5,6, 5,8 y 4,4 para la VB, T2 y T3, respectivamente. Es decir, las mujeres mostraron un descenso más pronunciado desde la VB hasta el T3, mientras que los hombres experimentaron un ligero aumento desde el inicio hasta el T2, y no es hasta el T3 cuando mejora su puntuación BCN-Q.



Figuras 18: Puntuación del BCN-Q-18 en hombre y mujeres para cada una de las visitas (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

También analizamos las diferencias entre sexo para cada uno de los 3 dominios:

- Impacto emocional: aunque se vio una disminución en ambos sexos en el tiempo, las mujeres obtuvieron puntuaciones más altas en este dominio durante todos los momentos temporales, y esta diferencia fue estadísticamente significativa en la VB.

- Precariedad económica: en este caso los resultados muestran un comportamiento diferente a los otros 2 dominios, ya que los hombres puntuaron más alto que las mujeres en la VB y en el T2, y no es hasta el T3 cuando la puntuación se iguala para ambos grupos. La precariedad económica para los 2 sexos fue peor en el T3 que en la VB.
- Estigma: en las mujeres los resultados de la sección se mantuvieron constantes durante las tres visitas y fueron más altas que en los hombres en la VB y en el T3, adquiriendo puntuaciones iguales en ambos grupos en el tiempo 2. En el grupo de los hombres la puntuación fue fluctuando en el tiempo.

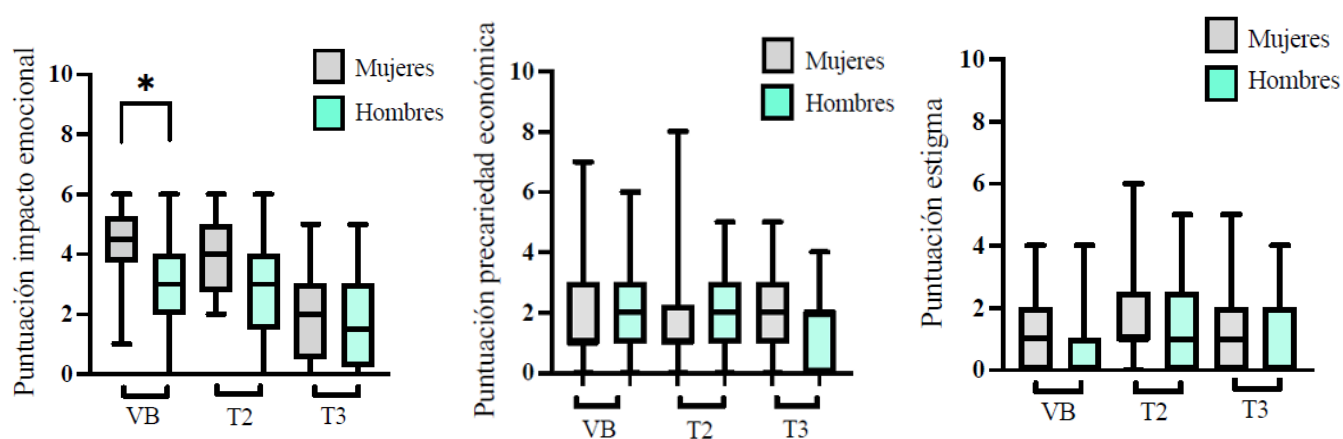


Figura 19: Diferencias según sexo en la evolución del BCN-Q-18 para cada uno de los dominios (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

➤ Edad

No se observaron diferencias entre los grupos de edad en cada uno de los momentos temporales estudiados. En el grupo más joven de adultos (18-40) hubo un leve aumento en T2 y una disminución en T3 que no resultó estadísticamente significativa. Los resultados también muestran que la puntuación BCN-Q-18 disminuyó sobre todo en T2 en el grupo de pacientes mayores de 60 años, observándose un ligero descenso de T2 y T3. Sin embargo, el grupo de edad comprendido entre 41 a 60 años, se mantuvo constante con una mejoría de 1,2 puntos en el T3. Ninguna de las variaciones resultó estadísticamente significativa.

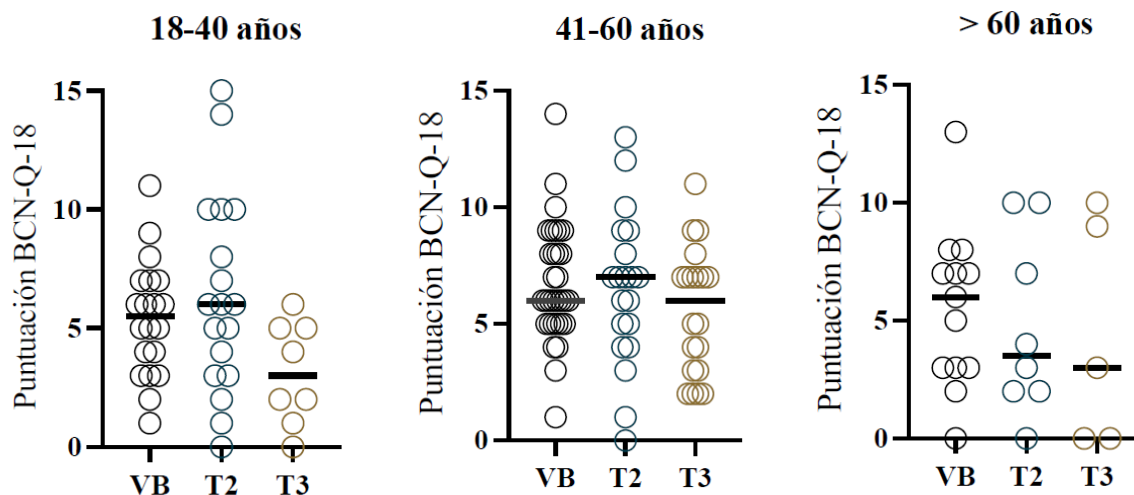


Figura 20: Evolución del BCN-Q-18 según la edad

➤ País de origen

En cuanto a las características demográficas y culturales no existen diferencias entre los pacientes de origen español y otros orígenes, en ninguna de las visitas.

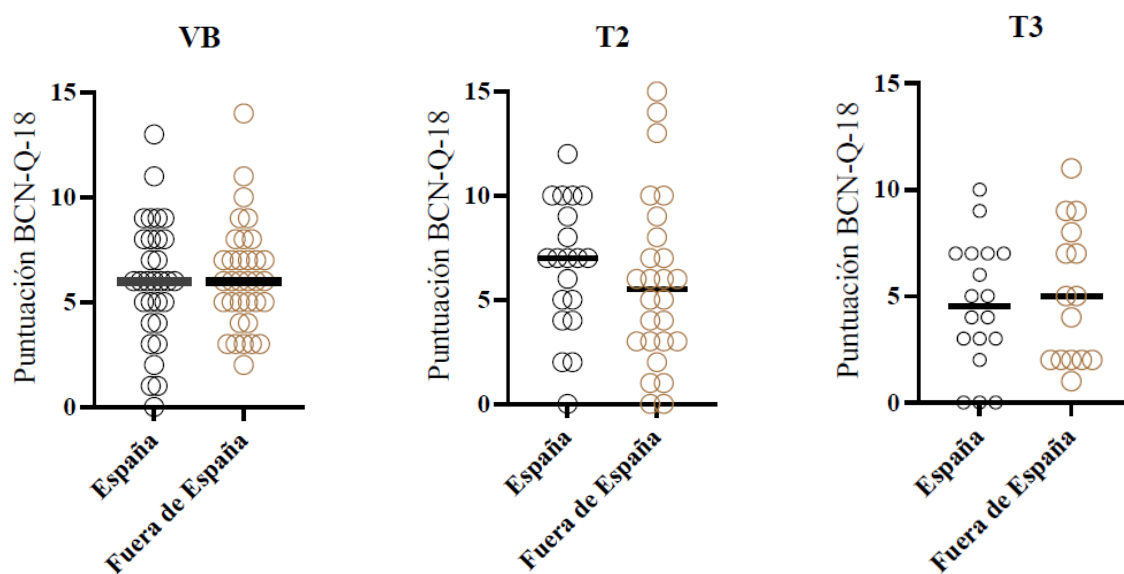


Figura 21: Evolución del BCN-Q-18 según país de origen (España vs fuera de España)

Cuando se analizó la evolución del BCN-Q-18 para cada uno de los subgrupos (Europa, Asia, África y Latinoamérica), los pacientes procedentes de Europa y Asia mostraron una ligera mejoría en sus puntuaciones en T3, mientras que los procedentes de Latinoamérica no mostraron ninguna variación en su puntuación. Por el contrario, los participantes procedentes de África experimentaron un empeoramiento en el BCN-Q-18 desde el inicio hasta el T3. No se observó ninguna diferencia estadística.

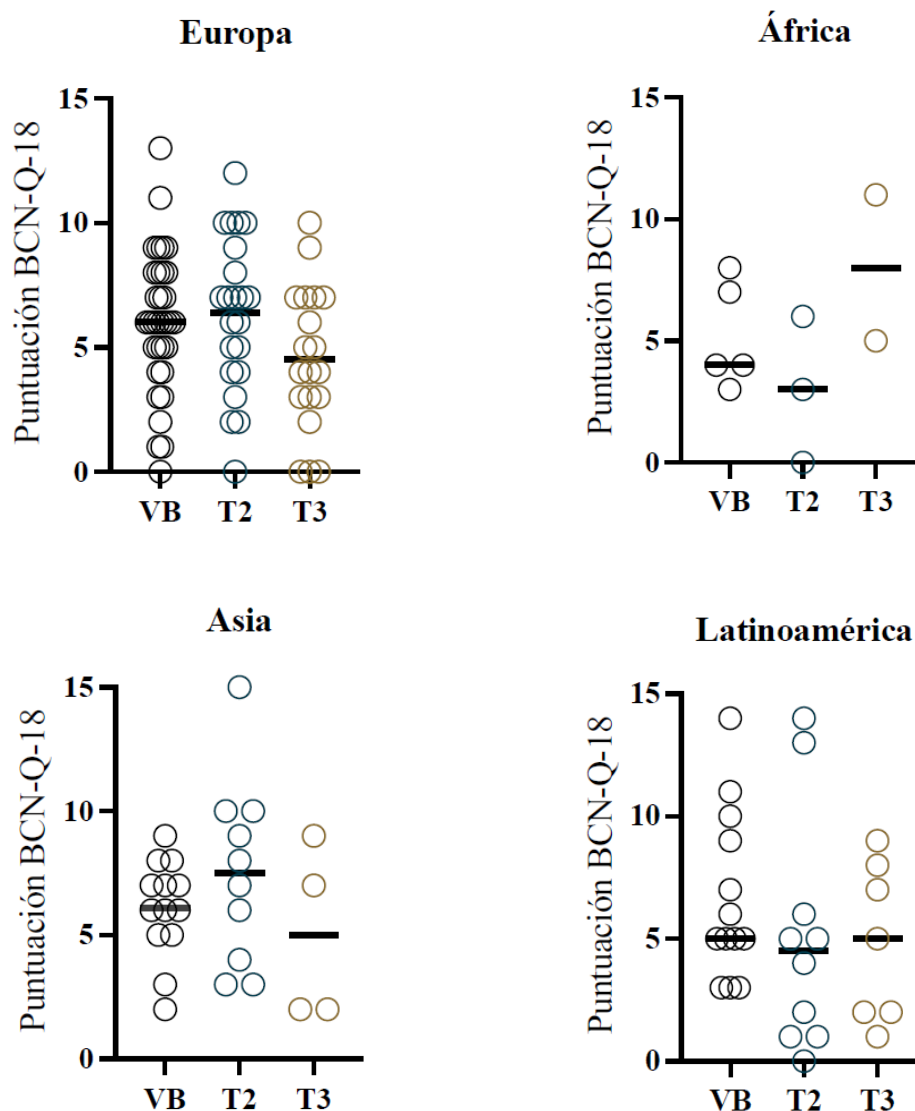
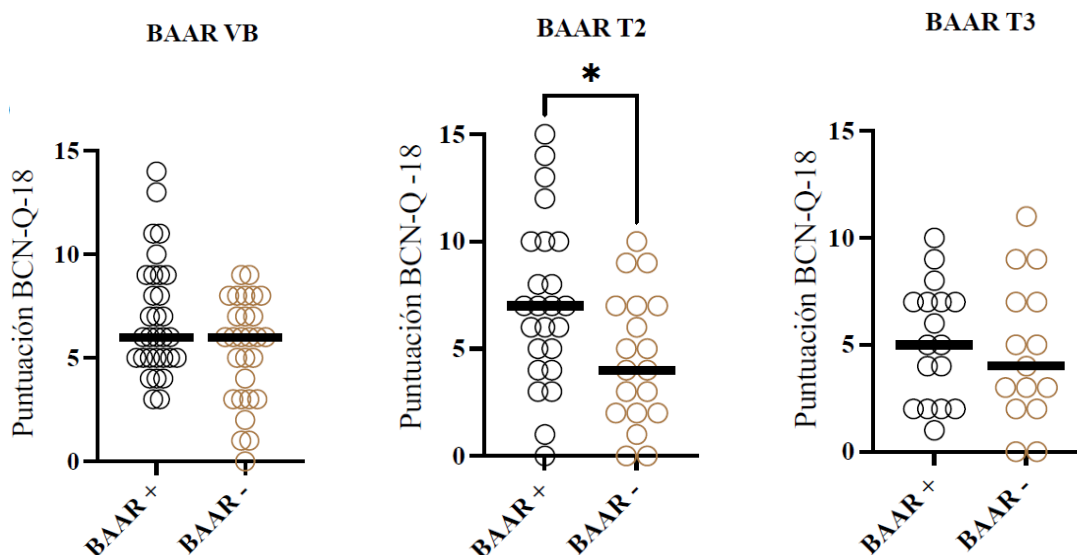


Figura 22: Evolución del BCN-Q según origen

2.5 Impacto de las variables microbiológicas en la puntuación BCN-Q

Analizamos si existe alguna relación entre la carga bacilar y la puntuación de BCN-Q-18 en el tiempo. Como podemos ver en las figuras 15, 16 y 17 existen diferencias entre aquellos casos con BAAR + y BAAR - en el T2. Aquellos que resultaron positivos en la VB, permanecen con puntuaciones más altas de BCN-Q-18 más altas que los que eran negativos.



Figuras 23: Diferencias entre los casos BAAR + y BAAR – en cada una de las visita (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

2.6 Correlación entre la puntuación BCN-Q-18 y los datos clínicos

En relación con la exploración clínica de nuestra cohorte, se observó una disminución significativa de los síntomas a lo largo del tiempo. En el T2 la mayoría de los pacientes alcanzaron la total resolución de los síntomas, manteniéndose esta situación en el tiempo.

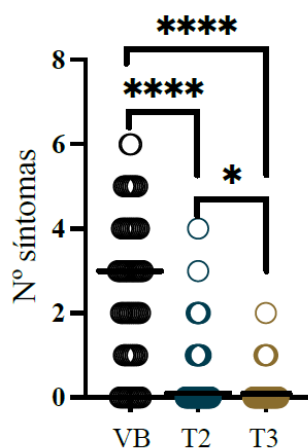


Figura 24: Evolución de los síntomas (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

Tanto las puntuaciones de la escala de síntomas como la de la escala BCN-Q-18 disminuyen con el tiempo. Sin embargo, como acabamos de mencionar, en el T2 más del 50% de los pacientes ya no presentan síntomas. En cambio, la BCN-Q-18 sigue representando una mediana de 6 puntos y no alcanza valores de 0 en el T3.

Para analizar la existencia de correlación entre la escala de síntomas y la puntuación BCN-Q-18, se realizó la prueba de Spearman que dio como resultado un R^2 de 0,001773 (pvalor = 0.74)

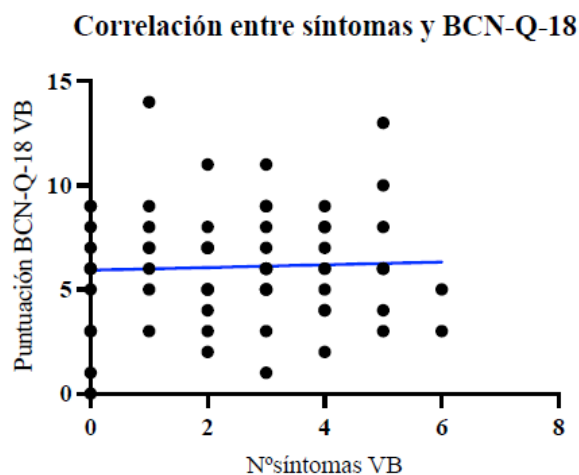


Figura 25: Correlación entre los síntomas y la puntuación de BCN-Q-18 en la VB

Cuando se categorizó a los pacientes en dos grupos en función del tipo de TB que padecían 1) pulmonar y 2) extrapulmonar, diseminada o pulmonar + extrapulmonar; no se encontraron diferencias estadísticas ni tendencias.

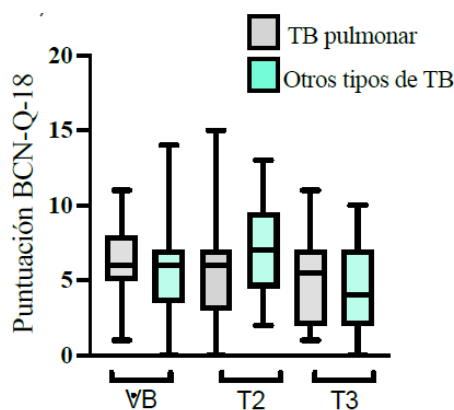


Figura 26: Puntuación del BCN-Q-18 en casa visita según el tipo de TB

2.7 Resultados multivariados de la BCN-Q

El análisis multivariable de los resultados basales de la puntuación total de la BCN-Q-18 nos indica que ser mujer o tener un resultado de BAAR positivo está asociado con un aumento de la puntuación BCN-Q-18 total al inicio del estudio. Además, en las mujeres existe un aumento estimado de la puntuación BCN-Q-18 de 2,4 unidades si todos los demás factores se mantuvieran constantes al inicio del estudio.

Por otra parte, los casos con un resultado negativo de BAAR tendrán una puntuación BCN-Q de 1,9 unidades menos.

En el T2, se vio que el único factor asociado significativamente con un aumento de la puntuación BCN-Q es tener un resultado de BAAR positivo en el diagnóstico.

	Visita basal	Parámetros estimados	Error estándar	95% IC	p-valor
País de origen1	Europa				
	Latinoamérica	0,313	2,04	-3,794 to 4,420	0,8787
	Asia	-0,8379	1,094	-3,040 to 1,364	0,4477
	África	-0,8043	1,368	-3,559 to 1,950	0,5595
País de origen2	España				
	Fuera de España	-1,042	1,932	-4,932 to 2,847	0,5922
Edad1	Continua	0,04978	0,06138	-0,07377 to 0,1733	0,4215
Edad2	18-40				
	41-60	-1,494	1,449	-4,411 to 1,423	0,3079
	>60	-1,301	1,508	-4,337 to 1,734	0,3927
Sexo	Hombre				
	Mujer	2,375	0,7622	0,8408 to 3,909	0,0032**
BAAR	Positivo				
	Negativo	-1,911	0,7314	-3,383 to -0,4384	0,0121*
Tipo de TB	Pulmonar				
	Otros tipos	-0,4036	0,7573	-1,928 to 1,121	0,5966
	T2	Parámetros estimados	Error estándar	95% IC	p-valor
País de origen1	Europa				
	Latinoamérica	1,287	3,062	-4,966 to 7,540	0,6772
	Asia	1,495	1,839	-2,262 to 5,251	0,4228
	África	-1,284	2,429	-6,246 to 3,677	0,6009
País de origen2	España				
	Fuera de España	1,03	2,819	-4,727 to 6,787	0,7174
Edad1	Continua	0,1583	0,09959	-0,04507 to 0,3617	0,1224
Edad2	18-40				
	41-60	2,903	2,265	-1,724 to 7,529	0,2099
	>60	-4,01	2,694	-9,511 to 1,492	0,1471
Sexo	Hombre				
	Mujer	1,268	1,234	-1,251 to 3,788	0,3121
BAAR	Positivo				
	Negativo	-3,559	1,257	-6,127 to -0,9913	0,0082**
Tipo de TB	Pulmonar				
	Otros tipos	0,8518	1,293	-1,789 to 3,492	0,515

	T3	Parámetros estimados	Error estándar	95% IC	p-valor
País de origen1	Europa				
	Latinoamérica	1,866	3,626	-5,697 to 9,430	0,6124
	Asia	-0,6316	1,906	-4,607 to 3,344	0,7438
	África	4,255	2,652	-1,276 to 9,786	0,1242
País de origen2	España				
	Fuera de España	-1,656	3,52	-8,999 to 5,687	0,6432
Edad1	Continua	-0,07525	0,1003	-0,2846 to 0,1341	0,462
Edad2	18-40				
	41-60	-5,123	2,503	-10,34 to 0,09840	0,0541
	>60	1,503	2,351	-3,401 to 6,408	0,5299
Sexo	Hombre				
	Mujer	2,148	1,262	-0,4850 to 4,781	0,1043
BAAR	Positivo				
	Negativo	-1,649	1,281	-4,322 to 1,023	0,2126
Tipo de TB	Pulmonar				
	Otros tipos	-1,41	1,105	-3,715 to 0,8941	0,2164

Tabla 32: Análisis multivariado de los resultados de BCN-Q (*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.)

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En esta tesis, se ha realizado el seguimiento a lo largo del tiempo de una cohorte de 94 personas con TB activa de cinco hospitales del Área Metropolitana de Barcelona, durante el periodo de tiempo comprendido entre abril del 2018 y diciembre de 2021. Los datos recogidos de los pacientes incluidos fueron analizados para estudiar la capacidad que tienen diferentes parámetros para ser usados como biomarcadores pronósticos de la TB. Por tanto, en esta tesis se proporciona un estudio de los niveles de PIs, severidad clínica y 3 escalas de medida de la CdVRP. El conocimiento de la relación de estas variables con la TB a lo largo del proceso de enfermedad ayudará a mejorar la atención asistencial y la CdV de las personas afectadas por esta enfermedad.

La literatura sobre estudios prospectivos longitudinales en el ámbito de la TB es muy necesaria, ya que ofrecen la oportunidad de repetir medidas y hacer comparaciones a lo largo del tiempo, pero la realidad es que este tipo de estudio son escasos, sobre todo en zonas de baja incidencia de enfermedad como la nuestra. Contrariamente a nuestro estudio, la mayoría de este tipo de estudios clínicos se han realizado fuera de la región de la UE de la OMS. Además, estos diseños longitudinales son importantes ya que ofrecen un protocolo estandarizado y definiciones de resultados comunes en los diferentes centros implicados, lo cual facilita la homogeneización y comparación de los datos. Esto es lo que hemos conseguimos hacer en los 5 centros sanitarios participantes en este estudio.

En la creación de una cohorte prospectiva longitudinal se plantean multitud de desafíos a los que se tiene que ir haciendo frente a medida que avanza el proyecto. A la creación de toda la documentación necesaria, obtención de aprobaciones por parte de los CEIs, creación del CRDe y PNTs necesarios para el manejo de muestras, se le une las diferencias entre centros, lo que hace que haya que adoptar diferentes estrategias en cada uno de ellos. Esta parte es relevante para el correcto desarrollo del estudio, ya que nos va a llevar a poder cumplir con los requisitos del estudio. En función del centro, en este estudio creamos plantillas para facilitar la recogida de datos en cada visita, se hicieron reuniones extra para revisar los requisitos de desarrollo del estudio y para motivar el comienzo en inclusión de pacientes, se crearon plantillas de seguimiento de pacientes para realizar recordatorios sobre las fechas de visitas y poder planear con antelación la recogida de las muestras al laboratorio central. Además, también se dio soporte desde la UTE para completar el CRD para poder tener la BBDD completada para realizar el

análisis de los datos. Es importante resaltar que en una cohorte longitudinal todos los datos que se tienen que recoger cada visita supone un trabajo extra para el equipo investigador, que se traduce en una gran inversión de tiempo.

Otros de los desafíos a los que nos enfrentamos durante el estudio es el control de los tubos de CPT y de PAXgene. A lo largo del estudio se realizaron diferentes envíos para reponer tubos caducados a tiempo y para suministrar con material adicional a los centros participantes cuando lo requerían. El envío y reposición de este material dio lugar a un gasto muy elevado. Estos tubos se utilizaron para recoger muestras para hacer estudios de biomarcadores inmunológicos, dentro del marco del proyecto Stage-TB. A pesar de que en esta tesis sólo se han analizado los PIs, síntomas, y los 3 cuestionarios de CdV, estas muestras se están utilizando en el desarrollo de otra tesis dentro de la UTE junto muestras de otras cohortes.

La TB es un problema de Salud Pública que tiene un impacto a nivel global. En los últimos años, se están llevando a cabo diferentes iniciativas que contribuyan a mejorar esta situación desde diferentes abordajes. La estrategia de la OMS “End of TB”, está basada en 3 pilares fundamentales: 1) atención y prevención integradas y centradas en el paciente; 2) políticas audaces y sistemas de apoyo; 3) intensificación de la investigación y la innovación(83).

Además, en el informe de una reunión de consenso en 2017, la OMS manifestó la necesidad de disponer de nuevos test que pudieran orientar sobre el estadio en que se encuentra una persona durante el proceso de la enfermedad tuberculosa(85). Es bien sabido que tanto la sintomatología de la TB, así como la extensión de la enfermedad, la activación inmunitaria y la respuesta al tratamiento van a variar dependiendo del individuo(41)(86).

La pandemia del COVID-19 fue concomitante durante el desarrollo del estudio, lo cual ha supuesto un gran reto, ya que ha tenido un gran impacto en la TB. Los centros sanitarios se vieron obligados a redistribuir sus recursos para poder prestar asistencia a los numerosos casos de COVID-19(18).

Las características demográficas de nuestra cohorte coinciden con los hallazgos de otras cohortes retrospectivas de nuestra región(93). Según los últimos datos publicados en 2021

desde la ASPB, los datos demográficos de la cohorte ofrecen una buena representación de los pacientes con TB de la ciudad de Barcelona, ya que hay más adultos que niños, más hombres que mujeres (72,3% frente a 27,6%) y más inmigrantes que pacientes locales (52,61 frente a 47,9%). Estos datos coinciden con los datos de TB de años anteriores de esta ciudad(35). Además, la comorbilidad más prevalente fue la DM con un 14,9% de pacientes diabéticos, lo que significa que la prevalencia de DM en esta cohorte es la misma que en otras cohortes con población española (13,8%)(94). Lo que fue más sorprendente es la alta prevalencia de enfermedad psiquiátrica en la cohorte con un 12,7% de la muestra, esto podría deberse a otros posibles factores tales como aspectos socio-demográficos de la población principalmente afectada por la TB, en concreto la asociación con bajos ingresos y personas sin hogar ya que la prevalencia de trastornos psiquiátricos en estas poblaciones es mayor(95).

Uno de los análisis que se realizó en el marco del objetivo 2 fue el de los PIs. Los valores de los PIs no son específicos de TB, pero pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. En esta tesis se evaluó el nivel de PCR, VSG, RNL y RML como PIs, hasta el mes 6 de seguimiento, para determinar su uso en la monitorización de la evolución y de la TB y su respuesta al tratamiento. Sólo encontramos una cohorte Europea en la que se extendiera el seguimiento de los PIs hasta el final del tratamiento(62). En caso de este estudio sólo evaluó la PCR y la VSG. Para la PCR varios estudios muestran una disminución significativa del valor durante la fase intensiva del tratamiento, como es el caso de un estudio realizado en Sudáfrica por Douglas Wilson et al.(96) en pacientes adultos con síntomas de TB y BAAR de esputo negativo, o también por Zimmer et al.(97) en una revisión sistemática del 2022. Nuestros resultados están en línea con estos estudios, lo cual nos sugiere que esta respuesta temprana durante la fase intensiva del tratamiento de la TB y el cambio a lo largo del tratamiento pueden ayudar a identificar a las personas que responden favorablemente al tratamiento. Además, en una cohorte de pacientes con TB en Rumanía, se describió una disminución de los niveles de PIs (PCR, VSG, NLR y MLR entre otros) en los pacientes con cultivo negativo tras dos meses de tratamiento, en comparación con los pacientes que seguían teniendo cultivo positivo(59). Tal y como muestran nuestros resultados, Browns J et al.(98), también observó en una cohorte prospectiva de pacientes en Londres, que los valores de PCR basal eran más altos en pacientes con cultivo positivo y en hombres, lo que indica que los individuos con TB microbiológicamente confirmada y aquellos con mayor carga bacilar tienen niveles más

altos de PIs al inicio del tratamiento, sugiriendo así una relación entre los niveles de PIs y la gravedad de la enfermedad.

En nuestro estudio también vimos una disminución significativa de la VSG durante el tratamiento intensivo, como habían descrito previamente Paresi et al.(62), Stefanescu et al.(99) o Nurlia Naim et al.(100), en esta caso a las 2 semanas de tratamiento. Aunque la VSG no es un marcador de inflamación e infección específico, hay estudios en los que se ha utilizado como una herramienta para el diagnóstico y la evaluación del éxito del tratamiento de la TB(101). En este mismo estudio, Schulman et al. observaron que los niveles elevados tanto de VSG y suPAR (del inglés, *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) están asociados a la actividad de la enfermedad tuberculosa, así como a un mal resultado del tratamiento. En concreto la VSG estaba asociada a un Bandim TB score > 6 puntos y tanto la VSG como la suPAR se asociaron con un fracaso del resultado al tratamiento al comparar supervivientes con muertos. El Bandim TB score es una herramienta muy valiosa para predecir la mortalidad y como diagnóstica en la TBP, que ha demostrado tener la capacidad de predecir los resultados clínicos en pacientes con TB y estar correlacionada con la PCR y la procalcitonina(101).

Nuestros resultados mostraron que los PIs evaluados tienden a disminuir durante el tratamiento. Esta disminución junto con la mejora y disminución de la presencia de síntomas también observada sugiere que estos parámetros están relacionados con la gravedad de la enfermedad y que unos niveles elevados y sostenidos se asocian a una menor eficacia del tratamiento. A pesar de ello, nuestros datos no muestran que ninguno de los PIs analizados esté relacionado con la conversión del cultivo al T2, que hasta el momento es el *gold standard* con el que, se evalúa la evolución de los casos con TB pulmonar. Lo que sí han demostrado los resultados de esta tesis, es que la gravedad clínica al T2, medida como presencia de ≥ 4 síntomas, está asociada con una conversión del cultivo más lenta a los 2 meses, siendo a su vez, el mejor predictor la PCR por los resultados obtenidos del AUC de la curva ROC. En nuestro estudio la PCR basal fue el PI que obtuvo un mejor rendimiento para predecir la conversión del a los dos meses con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 22% para un punto de corte de 0,82mg/L.

Además, nuestro análisis también muestra que los niveles elevados de VSG, de C4 y la carga bacilar en el momento basal, están relacionados con la gravedad clínica de la TB, en términos de presencia de síntomas en T2. Hasta donde sabemos, no hay cohortes de

TB que evalúen la relación entre los PIs y los síntomas como hicimos nosotros. Esto es muy importante de cara al paciente y a su manejo, ya que los clínicos podrán utilizar estos valores para informar y alertar a los pacientes con estas características sobre la persistencia de posibles síntomas en el mes 2. Si bien este hecho no tiene trascendencia a nivel terapéutico, sí que lo tiene a nivel de manejo del individuo con TB, ya que al informarles de esta posibilidad se les empoderaría, lo que les permitiría poder afrontar el futuro de su enfermedad con más tranquilidad y con un menor nivel de angustia.

El hemograma completo de sangre periférica es una prueba barata y sencilla que se realiza con frecuencia en la práctica clínica, pero RNL y RML que no se utilizan habitualmente en la atención clínica como indicadores de gravedad, podrían tener cierto poder como herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento de TB, pero hoy en día no hay resultados robustos que puedan confirmar su utilidad.

Estos PIs no son específicos de TB, pero pueden discriminar y ayudar en el diagnóstico de la enfermedad tal y como demuestran multitud de publicaciones en las que se compara pacientes con TB versus sujetos sanos o con alguna otra enfermedad respiratoria o de afectación pulmonar(102)(103)(104)(105)(106)(54)(53).

En esta tesis también hemos evaluado los niveles de RNL el RML, ya que, como células inmunitarias clave, pueden reflejar el estado inmunitario de un individuo frente a las infecciones. En nuestra cohorte vimos como los niveles de ambos ratios experimentaron un descenso a lo largo de las visitas, al T2 y al T3, de la misma manera que reportaron Buttle et al.(107) en un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido. Wang et al.(108) también observaron diferencias significativas en los niveles de RML entre el inicio del tratamiento anti-tuberculoso y el momento del alta. En una revisión sistemática del 2020, también se muestra una reducción significativa del valor de RML tras el tratamiento antituberculoso en pacientes con TB(109). Por tanto, estos resultados podrían indicarnos que una disminución del RML puede ser importante para controlar la eficacia de la terapia antituberculosa, ya que podrían estar relacionados con una eficacia de la respuesta inmunitaria contra la infección.

Otros estudios como el de Suryana et al.(110), en un estudio de casos y controles, obtuvieron valores de RML asociados con un mayor riesgo de retraso en la conversión del esputo al final de la fase intensiva del tratamiento. También, un estudio retrospectivo

realizado en Indonesia(111), reveló un aumento significativo del número de neutrófilos y una disminución de los linfocitos en los casos de TB con BAAR positivo en comparación con los casos con BAAR negativo. Nuestros resultados no han reflejado los mismos resultados que estas referencias mencionadas, ya que como dijimos, ningún PI se ha asociado con la conversión del cultivo en el mes 2 de tratamiento. Los resultados de estos estudios podrían indicar que el nivel de inflamación en la persona con TB está asociada a la disminución de los niveles de linfocitos y el aumento de los niveles de neutrófilos y monocitos con la gravedad de la enfermedad.

Otros estudios han demostrado que el RNL es un biomarcador inflamatorio en diversas enfermedades, como es el caso de un estudio también retrospectivo de Weijing et al.(112) en el que observaron niveles de RNL elevados asociados a un mal pronóstico en pacientes con Síndrome de distrés respiratorio. Además, los resultados de este estudio también demostraron que RNL es un indicador de mortalidad a corto y a largo plazo, ya que hubo un aumento significativo de la mortalidad en función en los casos con RNL aumentado. Por su parte, Han et al.(113) también vieron como los valores basales de RNL estaban asociados a mortalidad y desarrollo de Síndrome de distrés respiratorio en pacientes con TB miliar.

Los estudios revisados, tomaban los valores de referencia en función del cut-off calculado a partir de sus datos al comparar con voluntarios sanos o con otra enfermedad respiratoria como grupo control, o el cut-off de otros estudios. En nuestro estudio cogimos como valor de referencia para la PCR ≥ 5 mg/L, que es el valor de referencia que utiliza la OMS para hacer screening en pacientes con sospecha de TB en pacientes VIH(114), y para la VSG ≥ 20 mm/l(115). En el caso de RNL y RML tomamos la mediana en el momento basal para realizar el análisis de regresión logística.

Tanto en niños como en adultos, el NLR y el MLR podrían utilizarse en la fase de diagnóstico para evaluar la probabilidad de enfermedad tuberculosa, tal y como afirma Miejan Kissling(116).

En nuestro estudio evaluamos la evolución de los síntomas y los PIs en 13 niños. En la TB pediátrica, el grupo de edad menor de 5 años es el que más difiere de los adultos, ya que en nuestro medio el diagnóstico de la TB suele realizarse precozmente y en el contexto del rastreo de contactos y los niños más pequeños tienden a desarrollar TB

diseminada por encima de las formas pulmonares(117). Nuestro estudio incluyó a niños (mediana de edad: 10 años) que presentaban similitudes con los adultos, pero mostraban claras diferencias en la frecuencia de los síntomas. Al igual que en los adultos, la PCR, la ERS y el recuento de neutrófilos disminuyeron durante el seguimiento. El tamaño limitado de las muestras en los estudios pediátricos pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en esta población.

Los estudios sobre el complemento en la TB son escasos, pero se ha observado que los pacientes con TB presentan niveles más altos de complemento en comparación con las personas sanas(118). Según nuestros resultados, los valores se mantuvieron dentro del intervalo normal, aunque en los pacientes sintomáticos el valor disminuyó significativamente a lo largo del tratamiento.

PIs son una herramienta fácil y barata que puede ser implementada sin grandes cambios a nivel organizativo. Su valor en la práctica clínica habitual es complementario a otros parámetros, y su uso nos puede ayudar a sospechar retrasos en la conversión del esputo o personas con mejoría lenta de los síntomas. Sin embargo, es necesaria disponer de una evidencia en cohortes más grandes que lleven a un consenso por parte de las sociedades científicas. Además, se trata de pruebas clínicas sencillas que podrían ser implementadas de entornos con pocos recursos. Hay que comprender, sin embargo, que no son pruebas confirmatorias y que su uso tiene que ir acompañado de información microbiológica para poder identificar participantes con TB resistentes al tratamiento de primera línea.

Finalmente, trataremos el impacto de la enfermedad a nivel de CdV observada en nuestro estudio. Existe poca evidencia sobre las secuelas de la TB en las personas que finalizan el tratamiento y se les considera curados a nivel microbiológico, a pesar de que en los últimos años la comunidad científica dedicada a la TB está tomando conciencia del problema que supone y en este ámbito, están apareciendo nuevas iniciativas.

En nuestra cohorte hemos evaluado las secuelas respiratorias, la salud mental y la CdVRP de las personas incluidas en el estudio hasta el final del tratamiento. Para medir las secuelas a nivel respiratorio, hemos utilizamos el SGRQ, que mide la funcionalidad respiratoria en pacientes con patología pulmonar, aunque se han descrito diferentes instrumentos para medir la CdVRP en TB(119). En otros estudio se han utilizado otras escalas para medir la CdV como EQ-5D-5L o SF-12(120), la escala abreviada de CdV de

la Organización Mundial de la Salud (del inglés World Health Organization Quality of Life scale, WHOQOL-Bref), o la encuesta de resultados médicos (del inglés Medical Outcome Survey, MOS)(121).

El 13,5% de los casos de TB de nuestra cohorte no recuperaron totalmente la funcionalidad pulmonar en el T3, especialmente los que presentaban síntomas o comorbilidades psiquiátricas fueron los grupos con mayor puntuación mediana del SGRQ total al final del tratamiento. Lo que pone sobre la mesa, que a pesar de la curación microbiológica, y el cumplimiento del tratamiento, la TB puede afectar a la vida de las personas más allá del final del tratamiento, ya que puede dejar daños permanentes en los tejidos(66). La falta de datos sobre la discapacidad pulmonar post-TB (EPPT) es un reto en el tratamiento de la TB, ya que afecta directamente a la CdV de las personas(67). La evaluación del impacto de la TB en la función pulmonar no se realiza habitualmente como práctica rutinaria(122), y no disponemos de ningún cuestionario específico de TB que nos permita complementar la medición del daño pulmonar; el SGRQ no se utiliza ampliamente en el ámbito clínico de la TB. A diferencia de algunos estudios realizados fuera de Europa como uno en Sudáfrica, Kastien-Hilka et al.(120) o en la India Gupte et al.(123), que reportaron una mejora en la puntuación total del SGRQ durante la fase intensiva de tratamiento, en nuestro estudio no observamos el mismo resultado, ya que no observamos mejoras significativas hasta el T3. Nuestros hallazgos son similares a los descritos por otros estudios realizados en Indonesia y Georgia(124)(125), los cuáles revelaron una mejoría significativa después de 6 meses de tratamiento, pero a pesar de ello, la puntuación obtenida al final del tratamiento todavía reflejaba un deterioro funcional residual. De hecho, el deterioro funcional en el T3 en nuestra cohorte va en línea con los síntomas respiratorios que en el T3 fueron reportados en la evaluación clínica (dolor torácico, tos productiva y dificultad respiratoria). Existen datos de estudios transversales de personas que superaron la TB que indican síntomas respiratorios crónicos algunos años después de finalizar el tratamiento, como disnea y tos crónica(126). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el impacto pulmonar de la TB puede estar infravalorado en el tratamiento de los pacientes y que debería fomentarse su diagnóstico precoz con el fin de aplicar medidas cuando sea necesario y reducir las secuelas. Sin embargo, los datos sobre estas repercusiones de la TB, una vez finalizado el tratamiento, siguen siendo limitados y su impacto en el bienestar a largo plazo está mal definido.

En niños, el impacto potencial de la EPPT puede ser subclínico durante la infancia, pero puede dar sintomatología respiratoria en la edad adulta temprana. La población de menor edad es la que corre un mayor riesgo de padecer TB torácica grave y TB diseminada, lo que supone un gran reto la recogida de datos(66). Es por ello que son necesarios datos pediátricos que incluyan mediciones de la función pulmonar.

Se ha llevado a cabo alguna estrategia de intervención, como es el caso de un estudio piloto en Uganda, en personas que precisaban rehabilitación pulmonar por EPPT(127). La rehabilitación pulmonar mejora el estado de salud, la capacidad de ejercicio y la interacción social, y está recomendada en guías internacionales(128). Los resultados de este estudio realizado en Uganda, concluyeron que la rehabilitación se asociaba con una mejora clínica en la CdV, de la capacidad física y en las pruebas respiratorias(127). Con la pandemia del COVID-19 surgieron guías y recomendaciones en nuestro territorio para mejorar la CdV de las numerosas personas que sufrieron las secuelas pulmonares del virus(129)(130)(131), por tanto en nuestro ámbito tenemos la capacidad de crear estructuras que permitan hacer un seguimiento y tratamiento de la disfuncionalidad pulmonar tras el proceso de la TB, pero para ello es necesario que todos los actores involucrados se impliquen en crear nuevas guías mediante el consenso de los profesionales y ofrecer los recursos necesarios para poder llevarlo a cabo.

Las personas que han superado la TB se enfrentan a un deterioro de su CdV en ámbitos como la vida familiar, las interacciones sociales, la salud física y el estigma persistente. Además, la información actualmente disponible sobre la EPPT resulta insuficiente para respaldar la formulación de políticas adecuadas. Por tanto, urge la necesidad establecer una estructura que permita desarrollar pautas concretas en el manejo y atención de los afectados y el seguimiento tras la finalización del tratamiento(67). La EPPT puede provocar trastornos económicos por el retraso en la incorporación a la vida laboral o la pérdida del trabajo, sociales y psicológicos continuos por el estigma que envuelve a la TB.

Cada vez hay más estudios que relacionan el deterioro de la salud mental y la TB, y se ha visto que existe una alta prevalencia de enfermedad mental en la población con TB sobre todo en países de alta carga de enfermedad tuberculosa como Sudáfrica(132) o Etiopía, dónde se ha descrito que hasta 2/3 de la población con TB sufren problemas relacionados con el estigma, lo cual conlleva un situación de estrés psicológico(133).

En nuestro estudio observamos una mejora general en la puntuación de la escala Kessler-10 medida a lo largo del periodo de tratamiento para toda la cohorte. Otros estudios en los que se utilizó la escala Kessler-10 para medir el estrés psicológico provocado por el proceso de la TB, uno en Etiopia(134), y otro estudio longitudinal llevado a cabo en Sudáfrica(135), pasaron la escala en el momento basal y a los 6 meses de tratamiento, y observaron como durante el tratamiento disminuye la puntuación de estrés psicológico, tal y como se observó en el análisis de nuestra cohorte. No hemos encontrado ningún estudio realizado en Europa que utilice la escala Kessler-10 para medir el estrés psicológico, pero un estudio transversal realizado en Portugal(136) en el que se midió los niveles de ansiedad, depresión y estrés emocional con una escala propia, vieron como entre el 40-50% de la población de estudio estaban sufriendo un proceso de alteración mental en el momento de la encuesta. Este estudio también reportó más riesgo de estrés emocional en mujeres que en hombres, lo que va en la línea de nuestros resultados del BCN-Q-18.

El Kessler-10 u otras escalas más específicas podrían utilizarse como cribado inicial para todos los individuos y, si la puntuación es anormal y se considera apropiado, podrían ser remitidos para una evaluación psicológica y/o psiquiátrica adicional, seguimiento e intervenciones específicas. Se han creado guías clínicas para reconocer episodios de depresión en personas con problemas de salud crónicos que podrían servir como base en la creación de estrategias para la detección de alteraciones psicológicas durante el proceso de TB(137).

Con el BCN-Q, desarrollamos un cuestionario para evaluar la CdV de las personas con TB para posteriormente validarlo, utilizando datos de nuestra cohorte. Hay que destacar que existe una escasez de referencias de cohortes europeas que midan la CdVRP en TB. Por ello, nuestros hallazgos tienen una importancia significativa en este campo, ya que brindan información valiosa sobre cómo la TB afecta profundamente la vida de los afectados en múltiples niveles, incluidos los aspectos socioeconómicos, emocionales y los relacionados con el estigma.

La conversión del BCN-Q en una escala, BCN-Q-18, nos ayudaría en la estandarización y evaluación de los resultados a lo largo del tiempo a nivel clínico. La evaluación de esta escala, mostró el impacto de la TB en la CdV como se ha demostrado en otros estudios(138), y cómo este impacto se reduce con el tiempo. Nuestros resultados muestran

que los pacientes se vieron afectados desde el inicio y su CdV no mejoró significativamente hasta el T3. Otros estudios mostraron el mismo resultado, aplicando cuestionarios validados, como Kastien-Hilka et al.(120), en un estudio realizado en Sudáfrica, donde vieron una mejoría importante del componente físico en el SF-12 a los seis meses de iniciado el tratamiento. A pesar de esta mejoría, tanto en su estudio como en el nuestro, la CdV no se restablece totalmente al finalizar el tratamiento.

En nuestra cohorte, el dominio impacto emocional es el que muestra una mejoría más destacada a lo largo del tiempo y el que presenta mayor puntuación en la VB. Resultados similares se vieron en otros estudios, como el recientemente nombrado Kastien-Hilka et al. en el que se atribuyen mejoras entre el inicio del tratamiento y el mes 6 en la esfera mental, mostrando una mejoría del 36% en la puntuación media, utilizando la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, o un estudio longitudinal de Ugarte-Gil et al.(139) en Perú en el que se observó una reducción significativa en la puntuación CES-D (del inglés, *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*) entre el inicio del tratamiento y el mes 6. Otro estudio prospectivo realizado en 2 ciudades de Yemen, en el que se utilizó el cuestionario SF-36v2, coincide en la reducción global de la CdVRP, pero se vio como la escala de salud mental empeoró durante el seguimiento(140). Es importante la detección y abordaje de los eventos relacionados con la alteración mental o el impacto emocional mayor durante el tratamiento de la TB, ya que suponen un riesgo significativo de obtener malos resultados tras el tratamiento de la TB(139).

El cuestionario de puntuación BCN-Q-18 no fue capaz de detectar diferencias significativas en la esfera del estigma a lo largo del seguimiento. Un estudio realizado en Zambia y Sudáfrica, tampoco encontró una reducción en el estigma relacionado con la TB después de una intervención doméstica en el mes 18(141). Nuestros resultados muestran una puntuación constante en la escala del estigma en el tiempo, que podría deberse a que este ítem no depende solo de la evolución clínica de la enfermedad y depende más del sentido de valía y valor de un individuo, debido a una combinación de factores como las normas sociales, el aislamiento y la exclusión en el lugar de trabajo(140), las prácticas institucionales y las relaciones personales previas a padecer la enfermedad. Los efectos del estigma podrían tener un impacto en la demora en la búsqueda de atención médica y pueden afectar la adherencia al tratamiento(142). El hecho

de esconderse para ocultar la enfermedad es una experiencia estresante para el paciente, pudiendo llegar a producir depresión y ansiedad(143).

Las diferencias de género indicaron puntajes generales más altos en las mujeres. A nivel global, más hombres que mujeres son diagnosticados con TB, pero la OMS señala que las mujeres buscan diagnóstico y tratamiento con más frecuencia(18). Además, las mujeres en edad reproductiva son más susceptibles que los hombres de la misma edad a desarrollar la enfermedad de TB activa una vez que se infectan con TB latente(144).

Las mujeres también presentan más comorbilidades de trastornos mentales, en particular depresión y ansiedad, que son los trastornos mentales más frecuentes entre los pacientes con TB(120). En nuestra cohorte, las principales diferencias de género estaban relacionadas con el impacto emocional relacionado con los cambios en la vida o el miedo a infectar a la gente. En cuanto a la ocupación, el 56% de las mujeres estaban desempleadas o eran amas de casa, frente al 46% de los hombres. De las mujeres que trabajaban, más de la mitad abandonaron su puesto de trabajo a causa de la enfermedad y tardaron más tiempo en volver al trabajo que los hombres, lo que tiene implicaciones económicas y sociales debido a una posible mayor prevalencia del aislamiento de las mujeres en casa(145). Además, tienen responsabilidades de cuidado que aumentan la tensión sobre la salud física y mental. En este estudio, ambos géneros tenían a su cargo una proporción similar de personas a las que cuidaban. Surgen diferencias sustanciales entre géneros en cuanto al tiempo que pueden mantener esta responsabilidad. El número de personas de las que se hicieron cargo las mujeres se mantuvo constante durante el periodo de seguimiento; mientras que en los hombres la mitad dejó de hacerse cargo de las personas de las que eran responsables al final del seguimiento. Estar a cargo del cuidado de las personas puede consumir más tiempo que un trabajo formal y no siempre se garantizan las prestaciones de baja por enfermedad. Esta falta de tiempo para el autocuidado podría haber retrasado la decisión de buscar asistencia sanitaria, aumentando el riesgo de complicaciones o empeoramiento de los síntomas.

Desde el punto de vista del impacto económico, esperábamos que las mujeres fueran más vulnerables debido al mayor desempleo, pero nuestros resultados mostraron lo contrario. La puntuación más alta de los hombres podría explicarse por el menor apoyo económico familiar, ya que la mayoría de ellos son los únicos que aportan económicamente al

hogar(145). Las presiones económicas podrían ser la causa de que, tras el diagnóstico, los hombres vuelvan antes al trabajo.

Como ya se ha mencionado, en nuestro estudio, los niveles de estigma no cambian durante el seguimiento. Sin embargo, fue ligeramente superior en las mujeres. Hemos encontrado publicaciones en Asia en las que se ha reflejado el miedo de las mujeres a mostrar su enfermedad, especialmente por su temor a ver disminuidas sus posibilidades de casarse o por lo que se pueda decir de ellas(144)(146). No existe ninguna cohorte europea que refleje estas diferencias, por lo que necesitamos más estudios prospectivos que nos permitan confirmar estas diferencias, concretar el porqué de las mismas y establecer estrategias para gestionar el impacto del estigma durante la enfermedad tuberculosa.

En cuanto a las diferencias por edad, los más afectados fueron los que tenían entre 41 y 60 años, lo que podría deberse a una mayor carga social, familiar y de responsabilidades laborales. A pesar de que las diferencias no fueron significativas, son el grupo de edad que se mantuvo con más puntuación al final del tratamiento. Sin embargo, cabía esperar que el grupo de más de 60 años fuera el más afectado debido a sus comorbilidades, pero la población de más edad ya mostró una disminución de la puntuación del BCN-Q-18 en el T2, que a pesar de no ser significativa, difiere de los otros 2 grupos de edad (18-40, 41-60) lo que puede deberse a la resiliencia. La resiliencia en este grupo se ha comprobado en un estudio que analizó el efecto de COVID-19 en la esfera psicosocial(147). Un estudio en Malasia concluyó que los pacientes de más de 45 años tuvieron mejores resultados y menor impacto en su CdV(148), lo que podría sugerir que con el aumento de la edad, las personas ya pueden esperar que se produzca algún tipo de un deterioro de su salud física.

Aunque la migración es un factor que afecta a la CdV, no hubo diferencias significativas en la puntuación BCN-Q-18 en función del lugar de origen. Este hecho podría estar relacionado con que el impacto de la TB está más estrechamente asociado con la pertenencia a grupos sociales de riesgo que con la migración, el género, la edad u otros determinantes. Sin embargo, es importante reconocer que los valores culturales pueden influir en la forma en que los individuos perciben las emociones y responden al cuestionario(149). A pesar de que el número de participantes de cada país fue desigual, la inclusión de diferentes nacionalidades puede mejorar la generalización de los resultados a otros grupos de población.

En nuestro estudio, quisimos analizar si el hecho de tener más carga bacilar influye en el estado de las personas en cuanto a la CdV. De los casos incluidos en el análisis de datos del BNC-Q-18, únicamente hubo 3 casos con cultivo negativo en el momento basal. Por ello, asumiendo que un resultado BAAR + representa una mayor carga bacilar(150), realizamos nuestro análisis con el resultado de BAAR. El hecho de obtener un resultado de BAAR positivo, obliga a los pacientes a aislarse durante aproximadamente un mes, lo que va a ocasionar un impacto emocional debido al aislamiento que puede contribuir a empeorar la CdV de las personas afectadas. Las diferencias en el BCN-Q-18 entre los casos BAAR positivos y negativos podrían explicarse porque aquellos con BAAR positivo al inicio, podrían haber padecido una TB más grave o avanzada, con mayor carga bacilar y más síntomas, de ahí que la puntuación del BCN-Q-18 sea más elevada durante todos los periodos de seguimiento en estos participantes. No hemos encontrado estudios que analizaran el resultado de la BAAR con la CdV, pero Atif M. et al.(149) en 2014 mostró en su cohorte prospectiva sólo con pacientes BAAR + que, aunque se muestra una mejora de la CdV durante el tratamiento de la TB, al final del tratamiento había un 23% de pacientes con riesgo de depresión.

Un estudio reveló que la incapacidad temporal es más prolongada en la TB pulmonar(115) en comparación con los que padecen TB extrapulmonar. Los pacientes con TB pulmonar se ven afectados por el aislamiento obligatorio para evitar la transmisión, lo que tiene un mayor impacto a nivel emocional y económico. Los pacientes con TB extrapulmonar pueden verse afectados debido al retraso en el diagnóstico, la prolongación del tratamiento o el mayor riesgo de complicaciones. Nuestros resultados no mostraron un impacto en la CdV dentro de los diferentes tipos de TB, pero todos los tipos de TB tuvieron un impacto negativo en la CdV.

El impacto negativo de la CdV a partir del BCN-Q-18 persiste en el T3, aunque el recuento de síntomas físicos casi se restablece en el T2. A pesar de que la correlación entre ambas puntuaciones no resultó significativa, estos resultados están en consonancia con otros estudios que muestran una mala CdV al final del tratamiento(149)(151). A pesar de estos resultados, debemos tener en consideración que el BCN-Q-18 no es una escala validada.

La evaluación en la VB de los efectos de la TB de manera rutinaria podría aportar información útil para un mejor manejo de la enfermedad. Para ello, se necesitan nuevas

políticas públicas que puedan paliar el impacto socio económico de la enfermedad modifiquen la práctica habitual(138). Por este motivo, sería necesario aplicar nuevas orientaciones y estrategias adaptadas al contexto. Para esta adaptación, existen herramientas en caso de que el cuestionario requiera futuros ajustes(152)(149).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En base a nuestros resultados podemos concluir que:

1. Es posible hacer un estudio longitudinal prospectivo en áreas de baja incidencia de TB, pero para ello es necesario: 1) aglutinar centros para aumentar la muestra, 2) tener un protocolo y documentos asociados únicos en los que hay que formar a los centros participantes para que todos los centros sigan los mismos procedimientos y 3) es necesario flexibilizar la logística para tener en cuenta las diferencias entre centros.
2. Aunque se necesitarían más estudios para corroborar nuestros resultados, nuestros resultados avalan el uso de PIs, gravedad clínica y CdV durante el seguimiento de los individuos con TB, ya que nos sirven de complemento, al seguimiento microbiológico y radiológico, para evaluar la respuesta al tratamiento.
3. Hemos visto que los niveles de PIs en el momento basal están relacionados con la carga bacilar y la gravedad de la TB y pueden ayudarnos a predecir el mantenimiento de los síntomas más adelante. Se necesitan estudios a gran escala para determinar la aplicabilidad de estos hallazgos para mejorar el seguimiento clínico de las personas con TB.
4. Hemos confirmado que hay persistencia de síntomas respiratorios medidos por SGRQ al final del tratamiento, por tanto, son necesarias estrategias sanitarias para evaluar las secuelas en la función pulmonar y desarrollar un plan de seguimiento individualizado en función de las secuelas.
5. Las personas entre 41-60 años, nacidas en España y aquellas con antecedentes de enfermedad psiquiátrica dieron niveles de malestar psicológico por encima de lo normal en el momento basal.
6. Nuestra investigación subraya la importancia de aplicar estrategias sanitarias para evaluar la función pulmonar y la salud mental a lo largo del proceso de la enfermedad. De este modo, podremos desarrollar intervenciones (farmacológicas y no farmacológicas) que repercutan positivamente en la CdV de las personas y contribuyan a su plena recuperación.
7. En este estudio demostramos que una versión corta del cuestionario BCN-Q podría ser útil para realizar el seguimiento de individuos con TB en la Región Europea de la OMS.

8. Se ha demostrado una reducción de la puntuación del BCN-Q-18 y una mejora de la calidad de la CdV a lo largo del tiempo. Además, el sexo y la carga bacilar se relacionaron con la puntuación BCN-Q-18.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El desarrollo del estudio coincidió con la pandemia del COVID-19, lo que añadió dificultades al desarrollo del estudio ya que hubo pérdidas de seguimiento y hubo una repercusión considerable en el ritmo de inclusión de pacientes.

Los biomarcadores analizados en esta tesis carecen de especificidad para la TB, y los resultados pueden haberse visto influenciados por otras variables, como las comorbilidades o la no realización del análisis de las muestras en un único laboratorio central o la aparición de efectos adversos. Los resultados de BARR están dados sin especificar la carga bacilar ya que el realizar subgrupos reducía la muestra y por tanto los resultados obtenidos hubieran sido menos consistentes. Sin embargo, estos hechos pueden hacer que nuestros resultados sean más representativos de un escenario real. Además, el tamaño de la muestra, sobre todo en los casos pediátricos, limita la potencia estadística del análisis.

Existió cierta dificultad para recoger la información de los cuestionarios de CdV en todos los momentos. Aunque se recordaba en cada visita, muchos pacientes no traían el cuestionario cumplimentado, y el personal sanitario, debido a la carga asistencial, no disponía de tiempo suficiente para administrar el cuestionario durante las visitas. En algunos de los análisis realizados, el tamaño de la muestra supuso una limitación. En el caso del análisis del SGRQ sólo añadimos la escala total en nuestro análisis, que hace referencia al total de la escala de síntomas, actividad e impacto, y además sólo evaluamos la escala hasta el final del tratamiento y no a largo plazo. En el caso del BCN-Q, podría haber una sobreestimación de la puntuación al no considerar el retraso en la búsqueda de asistencia sanitaria desde el inicio de los síntomas. Por último, dado que la TB se relaciona con grupos con vulnerabilidad social y no conocemos la situación antes del episodio de TB, los participantes en este estudio podrían obtener puntuaciones elevadas en el BCN-Q, incluso sin padecer TB.

Uno de los principales puntos fuertes de nuestro estudio radica en su sólido diseño prospectivo, que aborda la necesidad de este tipo de investigaciones, especialmente en países con baja carga de TB.

Además, en que el cuestionario utilizado se diseñó específicamente para individuos que padecen TB. Por tanto, nuestros datos ilustran de forma convincente el impacto de la TB en la CdV de los pacientes en diversos ámbitos, incluso en un entorno con recursos.

A pesar de llevar a cabo el estudio en un área de baja incidencia y a pesar de las diferencias debidas a la inclusión de pacientes en diferentes centros en un momento en el que la pandemia del COVID-19 apareció, se ha podido recoger un número de datos de hasta 94 pacientes, que como cohorte prospectiva europea representa una cohorte grande.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E9–12.
2. CDC. Historia del Día Mundial de la Tuberculosis [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm
3. I. Dorronsoro LT. Microbiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30(2):67–84.
4. Herrera-León L, Pozuelo-Díaz R, Molina Moreno T, Valverde Cobacho A, Saiz Vega P, Jiménez Pajares MS. Differentiation of species within the Mycobacterium tuberculosis complex by molecular techniques. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):496–502.
5. CDC. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis [Internet]. [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf>
6. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 6):S629–35.
7. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Offarm.* 2002;21(8):102–10.
8. Luies L, Preez I du. The echo of pulmonary tuberculosis: Mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):1–19.
9. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2007;27(4):347–62.
10. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2.
11. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe.* 2021;17(3):1–12.
12. M Ramirez-Lapausa, A Menendez-Saldana AN-A. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Rev Española Sanid Penit.* 2015;17(9):3–11.
13. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Internet]. 2013. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf
14. Cantres-Fonseca OJ, Rodriguez-Cintrón W, Del Olmo-Arroyo F, Baez-Corujo S. Extra Pulmonary Tuberculosis: An Overview. 2018; Available from: www.intechopen.com
15. Roure S, Vallès X, Sopena N, Benítez RM, Reynaga EA, Bracke C, et al. Disseminated tuberculosis and diagnosis delay during the COVID-19 era in a Western European country: a case series analysis. *Front public Heal.*

- 2023;11(May):1175482.
16. Rojano B, Caminero JA, Hayek M. Curving tuberculosis: Current trends and future needs. *Ann Glob Heal*. 2019;85(1):1–7.
 17. WHO. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3 : Diagnosis Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Who. 2021. 164 p.
 18. Geneva: World Health Organization. Global Tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
 19. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Front Immunol*. 2020;11(September):1–13.
 20. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (Ltb): Currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (tb). *Med del Lav*. 2020;111(3):170–83.
 21. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. *Arch Bronconeumol* ((English Ed [Internet]. 2010;46(5):255–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(10\)70061-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(10)70061-6)
 22. M.L. Pérez del Molino VTB, Lado MRGR y FLL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Med Integr*. 2002;39(5):207–15.
 23. LM.L. Pérez del Molino, V. Tuñez Bastida MRGR y FLLL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Med Integr*. 2002;39(5):207–15.
 24. O’Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. Vol. 31, *Annual Review of Immunology*. 2013. 475–527 p.
 25. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment. 222 update. IGO. LCB-N-S 3. ., editor. WHO Press. 2022. 98 p.
 26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre, NICE for CP at. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011. 117–135 p.
 27. Suárez I, Fünfer SM, Rademacher J, Fätkenheuer G, Kröger S, Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(43):729–35.
 28. World Health Organization. TB: A Global Emergency. World Health [Internet]. 1993;4:1–32. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/52639>
 29. Pequeño S. El impacto del SARS-Cov2 en el control de la tuberculosis en Europa, España y Cataluña. *Enf Emerg*. 2022;21((1)):41–6.
 30. Geneva: World Health Organization. Global Tuberculosis 2021. 2021.
 31. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control WRO for Europe. Tuberculosis surveillance

- and monitoring in Europe 2022- 2020 data. 2022.
32. Jacobo Mendioroz, Sandra Pequeño, Mar López, Helena Martínez ES, Xarxa. La tuberculosi a Catalunya l' any 2020. Dep Salut General Catalunya [Internet]. 2022;1–32. Available from: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.66d082c8f30a3ca5ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=359bbba736658310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=359bbba736658310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=detall&contentid=0193ac072efda310VgnVCM1000008d0c>
 33. Pequeño S. Situación epidemiológica de la Tuberculosis , en Cataluña. XXVI Jornadas Internacionales de Tuberculosis [Internet]. 2022; Available from: <https://www.uitb.cat/wp-content/uploads/2022/12/01-sandra-pequeno.pdf>
 34. Mar López Espinilla, Helena Martínez Alguacil SPS, Elisabet Sicart, Torres. La tuberculosi a Catalunya l' any 2021 Informe preliminar. Programa Prevenció i Control la Tuberc Agencia Salut Publica Catalunya Dep Salut General Catalunya. 2023;
 35. Agència de Salut Pública de Barcelona. Consorci Sanitari de Bcelona. La salut a Barcelona 2021. 2022.
 36. Wallis RS, Peppard T, Hermann D. Month 2 culture status and treatment duration as predictors of recurrence in pulmonary tuberculosis: Model validation and update. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
 37. Phillips PPJ, Fielding K, Nunn AJ. An Evaluation of Culture Results during Treatment for Tuberculosis as Surrogate Endpoints for Treatment Failure and Relapse. *PLoS One*. 2013;8(5).
 38. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: A clinical review of early stages and progression of infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):1–24.
 39. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff THM. Tuberculosis biomarkers: From diagnosis to protection. *Infect Dis Rep*. 2016;8(2):24–32.
 40. Hales CM, Heilig CM, Chaisson R, Leung CC, Chang KC, Goldberg S V., et al. The association between symptoms and microbiologically defined response to tuberculosis treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):18–25.
 41. Rockwood N, du Bruyn E, Morris T, Wilkinson RJ. Assessment of treatment response in tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):643–54.
 42. Wejse C, Gustafson P, Nielsen J, Gomes VF, Aaby P, Andersen PL, et al. TBscore: Signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(2):111–20.
 43. Rudolf F. The Bandim TBscore - reliability, further development, and evaluation of potential uses. *Glob Health Action*. 2014;7(1).
 44. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017;64(4):893–909. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
 45. Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al.

- A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65(10):863–9.
46. Chakraborty A, Shivananjaijah AJ, Ramaswamy S, Chikkavenkatappa N. Chest X ray score (Timika score): An useful adjunct to predict treatment outcome in tuberculosis. *Adv Respir Med*. 2018;86(5):205–10.
 47. Grozdanovic Z, Berrocal Almanza LC, Goyal S, Hussain A, Klassert TE, Driesch D, et al. A novel reading scheme for assessing the extent of radiographic abnormalities and its association with disease severity in sputum smear-positive tuberculosis: An observational study in Hyderabad/India. *PLoS One*. 2015;10(9):1–16.
 48. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). WHO Publications. Geneva, Switzerland; 2017.
 49. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P SK. Sputum Monitoring during Tuberculosis Treatment for Predicting Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 10(6):387–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 50. Heyckendorf J, Georghiou SB, Frahm N, Heinrich N, Kontsevaya I, Reimann M, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring and Outcome Measures: New Interest and New Strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):1–21.
 51. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020. World Health Organization. 2020. 14 p.
 52. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1577–87.
 53. Gunluoglu G, Yazar EE, Veske NS, Seyhan EC, Altin S. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):1–5.
 54. Fayed HM, Mohammed AE, Badawy MS, Yassin AS. The utility and validity of immunological, inflammatory, and nutritional-based scores and indices in active Pulmonary Tuberculosis. *Int Clin Pathol J*. 2018;6(6):199–213.
 55. Qiu X, Xiong T, Su X, Qu Y, Ge L, Yue Y, et al. Accumulate evidence for IP-10 in diagnosing pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):924.
 56. Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, et al. Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;100:199–206.
 57. Farr K, Ravindran R, Strnad L, Chang E, Chaisson LH, Yoon C, et al. Diagnostic performance of blood inflammatory markers for tuberculosis screening in people living with HIV. *PLoS One*. 2018;13(10):1–11.
 58. Chanda D, Kasanga M, Chanda R, Cobelens F. C-reactive protein: another addition

- to our armamentarium against tuberculosis? *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2023;11(5):e636–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00175-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00175-4)
59. Stefanescu S, Cocoş R, Turcu-Stiolica A, Shelby ES, Matei M, Subtirelu MS, et al. Prediction of treatment outcome with inflammatory biomarkers after 2 months of therapy in pulmonary tuberculosis patients: Preliminary results. *Pathogens*. 2021;10(7).
 60. Jayakumar A, Vittinghoff E, Segal MR, MacKenzie WR, Johnson JL, Gitta P, et al. Serum biomarkers of treatment response within a randomized clinical trial for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* [Internet]. 2015;95(4):415–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2015.04.011>
 61. Sharma V, Mandavdhare HS, Lamoria S, Singh H, Kumar A. Serial C-reactive protein measurements in patients treated for suspected abdominal tuberculosis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2018;50(6):559–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.008>
 62. Eliana Peresi, Sônia Maria Usó Ruiz Silva, Sueli Aparecida Calvi JMM. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. 2008;34(11):942–9.
 63. Yin Y, Kuai S, Liu J, Zhang YY, Shan Z, Gu L, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. *Arch Med Sci*. 2017;13(2):404–11.
 64. Suryana K, Dharmesti NWW, Rai IBN. High Pretreatment Level of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio and Other Factors Associated with Delayed Sputum Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2022;15(September):5455–62.
 65. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10277):928–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00458-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00458-X)
 66. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, Van Der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021;100(8):751–63.
 67. Nkereuwem O, Nkereuwem E, Owolabi O, John P, Egere U, Mortimer K, et al. Perspectives of TB survivors and policymakers on post-TB disability. *Public Heal Action*. 2023;13(1):17–22.
 68. Meghji J, Lesosky M, Joekes E, Banda P, Rylance J, Gordon S, et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: A prospective cohort study. *Thorax*. 2020;75(3):269–78.
 69. Menzies NA, Quaife M, Allwood BW, Byrne AL, Coussens AK, Harries AD, et al. Lifetime burden of disease due to incident tuberculosis: a global reappraisal including post-tuberculosis sequelae. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021;9(12):e1679–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00367-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00367-3)

70. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Garden FL, Lecca L, Contreras C, et al. Chronic airflow obstruction after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2017;3(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00026-2017>
71. Boccia D, Bond V. The catastrophic cost of tuberculosis: Advancing research and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1129–30.
72. Organización Mundial de la salud. Constitución de la OMS [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution>
73. Aggarwal A. Editorial: Health-related quality of life: A neglected aspect of pulmonary tuberculosis. *Lung India*. 2010;27(1):1–3.
74. Hansel NN, Wu AW, Chang B, Diette GB. Quality of life in tuberculosis: Patient and provider perspectives. *Qual Life Res*. 2004;13(3):639–52.
75. Ghazy RM, El Saeh HM, Abdulaziz S, Hammouda EA, Elzorkany AM, Khidr H, et al. A systematic review and meta-analysis of the catastrophic costs incurred by tuberculosis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04345-x>
76. R. LIEFOOGHE , N. MICHIELS, S. HABIB MBM and ADM. Perception and Social Consequences of Tuberculosis : a Focus Group Study of Tuberculosis patients in Sialkot. Pakistan. *Soc Sci Med*. 41(12):1685–92.
77. Zhang K, Wang X, Tu J, Rong H, Werz O, Chen X. The interplay between depression and tuberculosis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(3):749–57.
78. Noël PH, Williams JW, Unützer J, Worcbel J, Lee S, Cornell J, et al. Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: Impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):555–62.
79. Lara-Espinosa J V., Hernández-Pando R. Psychiatric Problems in Pulmonary Tuberculosis: Depression and Anxiety. *J Tuberc Res*. 2021;09(01):31–50.
80. Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho AF, DeVylder JE, Haro JM, Pizzol D, et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: Cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. *BMC Med*. 2017;15(1):1–10.
81. Maselli RA, Burnett ME, Tonsgard JH. In vitro microelectrode study of neuromuscular transmission in a case of botulism. *Muscle Nerve*. 1992;15(3):273–6.
82. Nyasulu P, Sikwese S, Chirwa T, Makanjee C, Mmanga M, Babalola JO, et al. Knowledge, beliefs, and perceptions of tuberculosis among community members in Ntcheu district, Malawi. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:375–89.
83. World Health Organization. The End Strategy TB. *End TB Strateg*. 2015;53(9):1689–99.
84. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update [Internet]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/implementing-the-end-tb-strategy-the-essentials-2022-update>

85. World Health Organization. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. WHO Publ [Internet]. 2017;22. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259176>
86. Goletti D, Lindestam Arlehamn CS, Scriba TJ, Anthony R, Cirillo DM, Alonzi T, et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01089-2018>
87. Peetluk LS, Rebeiro PF, Ridolfi FM, Andrade BB, Cordeiro-Santos M, Kritski A, et al. A Clinical Prediction Model for Unsuccessful Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):973–82.
88. General Assembly of the World Medical Association. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 81(3):14–8.
89. Aquilar M. G. & cols. Cuestionario Respiratorio de Saint George (CRSG). [Internet]. Vol. 13, Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mexico. 2000. p. 89–95. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/07/SGRQ-pdf-en-español_.pdf
90. Furukawa TA, Kessler RC, Slade T AG. The performance of the K6 and K10 screening scales for psychological distress in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med*. 33(2):357–62.
91. Kessler, G. A, L.J. C, E. H, D.K. M, S.-L.T. N, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med* [Internet]. 2002;32:959–76. Available from: <http://journals2.scholarsportal.info.myaccess.library.utoronto.ca/tmp/16251877752428454629.pdf>
92. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biometrical J*. 2005;47(4):458–72.
93. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Sánchez Martínez F, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis*. 2021;108:300–5.
94. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
95. Lee JY, Kwon N, Goo G yeon, Cho S il. Inadequate housing and pulmonary tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. 2022;22(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12879-6>
96. Wilson D, Moosa MYS, Cohen T, Cudahy P, Aldous C, Maartens G. Evaluation of tuberculosis treatment response with serial C-reactive protein measurements. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):1–8.
97. Zimmer AJ, Lainati F, Vasquez NA, Chedid C, McGrath S, Benedetti A, et al. Biomarkers That Correlate with Active Pulmonary Tuberculosis Treatment

- Response: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2022;60(2).
98. Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood J, Lynard O, Toolan M, et al. Variation in C - reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2016;16(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1612-1>
 99. Ștefanescu S, Cocoș R, Turcu-Stiolica A, Mahler B, Meca AD, Giura AMC, et al. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from Romania. *PLoS One.* 2021;16(4 April):1–18.
 100. Naim N. Result Analysis of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) For Tuberculosis (TB) Patient with Anti-Tuberculosis Drug. *Int J Sci Healthc Res [Internet]*. 2019;4(2):143–8. Available from: www.ijshr.com
 101. Schulman H, Niward K, Abate E, Idh J, Axenram P, Bornefall A, et al. Sedimentation rate and suPAR in relation to disease activity and mortality in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(11):1155–61.
 102. Atefeh Abedini, Zohre Naderi, Arda Kiani, Majid Marjani³, Esmaeil Mortaz³ FG. The evaluation of interleukin-4 and interleukin-13 in the serum of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis patients. *J Res Med Sci.* 2019;24(1).
 103. Jeon Y La, Lee WI, Kang SY, Kim MH. Neutrophil-to-Monocyte-Plus-Lymphocyte Ratio as a Potential Marker for Discriminating Pulmonary Tuberculosis from Nontuberculosis Infectious Lung Diseases. *Lab Med.* 2019;50(3):286–91.
 104. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadir A, Bagci BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med.* 2014;9(4):232–5.
 105. Neul-Bom Yoon, M.D., Choonhee Son, Ph.D., and Soo-Jung Um MD. Role of the Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *Ann Lab Med.* 2013;33:105–10.
 106. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD. *Int J COPD.* 2018;13:3381–7.
 107. Buttle TS, Hummerstone CY, Billahalli T, Ward RJB, Barnes KE, Marshall NJ, et al. The monocyte-to-lymphocyte ratio: Sex-specific differences in the tuberculosis disease spectrum, diagnostic indices and defining normal ranges. *PLoS One [Internet]*. 2021;16(8 August):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247745>
 108. Wang W, Wang LF, Liu YY, Yang F, Zhu L, Zhang XH. Value of the ratio of monocytes to lymphocytes for monitoring tuberculosis therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019.
 109. Adane T, Melku M, Ayalew G, Bewket G, Aynalem M, Getawa S. Accuracy of monocyte to lymphocyte ratio for tuberculosis diagnosis and its role in monitoring anti-tuberculosis treatment Systematic review and meta-analysis. *Med (United*

- States). 2022;101(44):E31539.
110. Suryana K, Dharmesti NWW, Rai IBN. High Pretreatment Level of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio and Other Factors Associated with Delayed Sputum Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2022;15(August):5455–62.
 111. Harun H, Nasir M, Sumarni, Wahyuni RD, Aridhatamy D, Pratiwi NA. Neutrophil lymphocyte ratio and acid-fast bacilli in tuberculosis. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2021;15(1):1091–6.
 112. Li W, Ai X, Ni Y, Ye Z, Liang Z. The Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Shock.* 2019;51(2):161–7.
 113. Han Y, Kim SJ, Lee SH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH, et al. High blood neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor outcomes in miliary tuberculosis. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):339–46.
 114. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
 115. Salvadores Rubio JJ, Saavedra Miján J, Ramos Rodríguez M, Quirós García JR. Duración de la incapacidad temporal por tuberculosis. *Aten Primaria* [Internet]. 2000;25(1):37–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(00\)78462-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(00)78462-9)
 116. Kissling M, Fritschi N, Baumann P, Buettcher M, Bonhoeffer J, Naranbhai V, et al. Monocyte, Lymphocyte and Neutrophil Ratios - Easy-to-Use Biomarkers for the Diagnosis of Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(6):520–7.
 117. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): A study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):1–12.
 118. Senbagavalli P, Geetha ST, Venkatesan P, Ramanathan VD. Defective solubilization of immune complexes and activation of the complement system in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2009;29(5):674–80.
 119. Brown J, Capocci S, Smith C, Morris S, Abubakar I, Lipman M. Health status and quality of life in tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;32:68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.045>
 120. Kastien-Hilka T, Rosenkranz B, Sinanovic E, Bennett B, Schwenkglenks M. Health-related quality of life in South African patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2017;12(4):1–20.
 121. Aggarwal AN. Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* [Internet]. 2019;17:100121. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100121>
 122. Ozoh OB, Ojo OO, Dania MG, Dede SK, Adegboyega OA, Irurhe NK, et al. Impact of post-tuberculosis lung disease on health-related quality of life in patients from two tertiary hospitals in lagos, Nigeria. *African J Thorac Crit Care Med.* 2021;27(2):46–52.

123. Gupte AN, Selvaraju S, Paradkar M, Danasekaran K, Shivakumar SVBY, Thiruvengadam K, et al. Respiratory health status is associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(4):450–7.
124. Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, Pontororing GJ, Sandjaja, Tjitra E, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: Under-recognised phenomena. *PLoS One*. 2013;8(11):1–11.
125. Benito P, Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, Despuig A, Tukvadze N, et al. Impact of adjuvant therapeutic surgery on the health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(3):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00083-2020>
126. Banu Rekha VV, Ramachandran R, Kuppu Rao KV, Rahman F, Adhilakshmi AR, Kalais- elvi D et al. Assessment of long term status of sputum positive pulmonary TB patients successfully treated with short course chemotherapy. *Indian J Tuberc*. 56(3):132–40.
127. Jones R, Kirenga BJ, Katagira W, Singh SJ, Pooler J, Okwera A, et al. A pre–post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J COPD*. 2017;12:3533–9.
128. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8).
129. Arbillaga-Etxarri A, Lista-Paz A, Alcaraz-Serrano V, Escudero-Romero R, Herrero-Cortina B, Balañá Corberó A, et al. Respiratory physiotherapy in post-COVID-19: a decision-making algorithm for clinical practice. *Open Respir Arch*. 2022;4(1).
130. García-Saugar M, Jaén-Jover C, Hernández-Sánchez S, Poveda-Pagán EJ, Lozano-Quijada C. Recomendaciones para la rehabilitación respiratoria extrahospitalaria en pacientes con COVID persistente. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2022;45(1):1–14. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272022000100013&lang=es%0Ahttps://dx.doi.org/10.23938/assn.0978
131. Priego Jiménez P. Guía de rehabilitación respiratoria para pacientes con COVID-19 [Internet]. Castilla la Mancha. SESCOAM. Área integrada Cuenca.; Available from: https://escueladesalud.castillalamancha.es/sites/escueladesalud.castillalamancha.es/files/documentos/guia_de_rehabilitacion_pulmonar_en_covid_con_portada_compressed.pdf
132. Peltzer K, Naidoo P, Matseke G, Louw J, Mchunu G, Tutshana B. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa. *BMC Psychiatry*. 2012;12(89).
133. Ayana TM, Roba KT, Mabalhin MO. Prevalence of psychological distress and associated factors among adult tuberculosis patients attending public health institutions in Dire Dawa and Harar cities, Eastern Ethiopia. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1–9.



134. Tola HH, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G, Tol A, Yekaninejad MS, Ejeta LT, et al. Psychological distress and its effect on tuberculosis treatment outcomes in Ethiopia. *Glob Health Action*. 2015;8(1).
135. Peltzer K. Decline of common mental disorders over time in public primary care tuberculosis patients in South Africa. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(3):236–45.
136. Benvinda Xavier Paulo BP. Emotional distress patients with several types of tuberculosis. A pilot study with patients from the Sanatorium Hospital of Huambo. *Int J Mycobacteriology*. 2016;5(1):S58.
137. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: Treatment and management [Internet]. Vol. 46, NICE guideline. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>
138. Yasobant S, Nazli Khatib M, Syed ZQ, Gaidhane AM, Shah H, Narkhede K, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Patients with Tuberculosis: A Review. *Infect Dis Rep*. 2022;14(4):509–24.
139. Ugarte-Gil C, Ruiz P, Zamudio C, Canaza L, Otero L, Kruger H, et al. Association of Major Depressive Episode with Negative Outcomes of Tuberculosis Treatment. *PLoS One*. 2013;8(7):1–7.
140. Jaber AAS, Khan AH, Sulaiman SAS, Ahmad N, Anaam MS. Evaluation of health-related quality of life among tuberculosis patients in two cities in Yemen. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(6):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156258>
141. Bond V, Floyd S, Fenty J, Schaap A, Godfrey-Faussett P, Claassens M, et al. Secondary analysis of tuberculosis stigma data from a cluster randomised trial in Zambia and South Africa (ZAMSTAR). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(December 2016):S49–59.
142. Nuttall C, Fuady A, Nuttall H, Dixit K, Mansyur M, Wingfield T. Interventions pathways to reduce tuberculosis-related stigma: a literature review and conceptual framework. *Infect Dis Poverty*. 2022;11(1).
143. Mukerji R, Turan JM. Exploring manifestations of tb-related stigma experienced by women in Kolkata, India. *Ann Glob Heal*. 2018;84(4):727–35.
144. STOP TB Partnership. Gender and TB. A stop TB partnership paper [Internet]. 2021. Available from: https://stoptb.org/assets/documents/global/awards/tbreach/TB-REACH_Gender2021-web.pdf
145. Weiss MG, Somma D, Karim F, Abouihia A, Auer C, Kemp J, et al. Cultural epidemiology of TB with reference to gender in Bangladesh, India and Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):837–47.
146. Hatherall B, Newell JN, Emmel N, Baral SC, Khan MA. “Who Will Marry a Diseased Girl?” Marriage, Gender, and Tuberculosis Stigma in Asia. *Qual Health Res*. 2019;29(8):1109–19.
147. Farrés J, Ruiz JL, Mas JM, Arias L, Sarrias MR, Armengol C, et al. Identification of the most vulnerable populations in the psychosocial sphere: a cross-sectional

- study conducted in Catalonia during the strict lockdown imposed against the COVID-19 pandemic. *BMJ Open*. 2021;11(11):1–12.
148. Atif M, Syed Sulaiman SA, Shafie AA, Asif M, Sarfraz MK, Low HC, et al. Impact of tuberculosis treatment on health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients: A follow-up study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):1–11.
 149. Lin S, Melendez-Torres GJ. Critical interpretive synthesis of barriers and facilitators to TB treatment in immigrant populations. *Trop Med Int Heal*. 2017;22(10):1206–22.
 150. Kassa GM, Merid MW, Muluneh AG, Fentie DT. Sputum smear grading and associated factors among bacteriologically confirmed pulmonary drug-resistant tuberculosis patients in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–7.
 151. Agbeko CK, Mallah MA, He B, Liu Q, Song H, Wang J. Mental Health Status and Its Impact on TB Treatment and Its Outcomes: A Scoping Literature Review. *Front Public Heal*. 2022;10(May).
 152. Meershoek A, Zwerling A, Daftary A, Citro B, Smyth C LD et al. TB Stigma Measurement Guidance [Internet]. USAID, KNCV, CHALLENGE TB. 2018. Available from: www.challengetb.org

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Aprobación enmienda Hospital Germans Trias i Pujol

	Germans Trias i Pujol Hospital		Institut Català de la Salut
---	--	---	--------------------------------

DICTAMEN DE MODIFICACIÓ RELLEVANT
COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ - HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

CODI	STAGE-TB	REF.CEI	PI-17-064
TÍTUL	Disseny d'un algoritme integratiu d'estadiatge de la malaltia tuberculosa per a millorar el maneig de pacients a nivell assistencial.		
PROMOTOR	Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP)		
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Dra. Cristina Vilaplana Massagué		

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

CERTIFICA


Que aquest Comitè, a la sessió del dia 11 de gener de 2019 ha realitzat l'avaluació de la següent modificació rellevant corresponent a l'estudi de referència:

➤ Esmena Rellevant (18/12/2018): Protocol versió 3 (19/12/2018)


Que aquest comitè ha realitzat l'avaluació de la sol·licitud de modificació rellevant d'acord amb el previst a la legislació vigent en aquesta matèria i emet un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, tant a la seva composició com als seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la seva composició es la indicada a l'annex I, tenint en compte que en cas que un membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

El que signo a Badalona, a 11 de gener de 2019



Dr. Magí Farré Albaladejo
President del Comitè d'Ètica de la Investigació
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



Comitè d'Ètica de la Investigació

ANNEX I: COMPOSICIÓ CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

President

Farré Albaladejo, Magí. Farmacologia Clínica

Vicepresidenta

Balañá Quintero, Carme. Oncologia Mèdica (ICO)

Secretària Tècnica

Fortes Villegas, Àngels. (IGTP)

Vocals

Alonso Fernández, Sergio. Infermeria

Avecilla Palau, M^a Àngels. Ginecologia y Obstetrícia (BSA)

Bayés Genís, Beatriu. Direcció de Centre

Bret Garriga, Esteve. Representant del Pacient

Cabrera Jaime, Sandra. Infermeria

Casanovas Cuellar, Cristina. Infermeria

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

Jiménez López, Irene. Unitat d'Atenció a la Ciutadania

López Andrés, Anna. Farmacologia Clínica (IGTP)

Montané Esteve, Eva. Farmacologia Clínica

Moreira Porta, Berna. Representant del Pacient

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematologia i Hemoteràpia (ICO)

Peláez de Loño, Jordi. Farmàcia (CATSALUT)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiologia

Ramo Tello, Cristina. Neurologia

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH

Solà Suárez, Montserrat. Medicina Nuclear

Vilaró Jaques, Laia. Farmàcia

Anexo 2: Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado para adultos

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Proyecto de investigación titulado: *Diseño de un algoritmo integrativo de estadiaje de la enfermedad tuberculosa y una estrategia de empoderamiento de los enfermos, para mejorar el manejo de los pacientes a nivel asistencial. (STAGE-TB)*

Investigador principal: Dr./a. _____

Servicio: _____

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores que puedan influir o predisponer en el desarrollo y evolución de la enfermedad tuberculosa, que repercute en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas, y con el objetivo de poder mejorar el diagnóstico y manejo de los pacientes que la sufren.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con la tuberculosis podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

El ADN es un elemento que está presente en todas sus células, porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, de piel, etc. Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas desarrollan unas enfermedades y otras no.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se recogerán los datos clínicos, microbiológicos, radiológicos y de laboratorio de relevancia para su enfermedad actual, de forma secuencial. Estos datos no implicarán ninguna molestia extra o acción por su parte, ya que forman parte del manejo asistencial de su enfermedad y se recogerán a partir de su historia clínica. Se recogerán también datos de calidad de vida relacionados con su salud, a través de entrevistas y un cuestionario que

se le pasará en el momento del diagnóstico y aproximadamente a los 3 y 6 meses de este. Todos los datos recogidos en el marco de este estudio únicamente se usaran para finalidades científicas, y su manejo será llevado a cabo siempre por personal cualificado. A tiempo 0 (en el momento de ser incluido en el estudio), y tras 2 y 6 meses, se le recogerán muestras adicionales de sangre (10,5 cc, aproximadamente menos de una cucharada) y de orina, para analizar biomarcadores que pueden ser importantes para poder estudiar la enfermedad tuberculosa.

Molestias y posibles riesgos:

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Lugar de realización del análisis:

Sus muestras biológicas se analizará en el laboratorio de la Unitat de Tuberculosi Experimental, de la Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP).

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Unitat de Tuberculosi Experimental, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo investigador designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Implicaciones de la información obtenida en el estudio:

Si decide participar en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras biológicas se obtenga información relevante para su salud o la de su familia. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso del estudio.

Si quiere conocer los datos relevantes para su salud que se obtengan, infórmese a través de su médico sobre las implicaciones que esta información puede tener para su persona y su familia. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Uso futuro de las muestras:

Además, le pedimos su consentimiento para que autorice al investigador a almacenar su muestra para realizar otros estudios genéticos relacionados con la tuberculosis. Si autoriza que el material biológico obtenido se utilice en estas investigaciones, sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización, tal como prevé la legislación vigente.

Las muestras obtenidas se almacenarán en la Unitat de Tuberculosi Experimental y el responsable de las mismas será el/la Dra. Cristina Vilaplana del Servicio de la Unitat de Tuberculosi Experimental.

Su muestra sólo se utilizará en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Cristina Vilaplana de la Unitat de Tuberculosi Experimental, Tel.934978677.

Derecho de revocación del consentimiento:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si cambia de opinión después de dar sangre para el estudio de biomarcadores, puede pedir que se destruya su muestra; para ello puede contactar con Dra. Cristina Vilaplana de la Unitat de Tuberculosi Experimental.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: *“Disseny d’un algoritme integratiu d’estadiatge de la malaltia tuberculosa per a millorar el maneig de pacients a nivell assistencial. (STAGE-TB)”*

Yo (nombre y apellidos) _____ He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1 Cuando quiera
- 2 Sin tener que dar explicaciones
- 3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Punto 1: ___ DOY ___ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para mi participación en el estudio.

Punto 2: ___ DOY ___ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre posibles biomarcadores, incluyendo factores genéticos y moleculares, relacionados con la tuberculosis en mis muestras biológicas.

Punto 2: ___ DOY ___ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que mis muestras biológicas se almacenen para utilizarlas en otros estudios sobre factores genéticos relacionados con la tuberculosis. Mis muestras biológicas se identificarán con un número codificado, y mi identidad se mantendrá en secreto.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Anexo 3: Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado para menores

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES/TUTORES DEL PACIENTE MENOR DE EDAD

Proyecto de investigación titulado: Diseño de un algoritmo integrativo de estadiaje de la enfermedad tuberculosa y una estrategia de empoderamiento de los enfermos, para mejorar el manejo de los pacientes a nivel asistencial. (STAGE-TB)

Investigador principal: Dr. _____

Servicio: _____; Promotor: Unitat de Tuberculosi Experimental de la Fundació Institut Germans Trias i Pujol.

Objetivos:

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda valorar y decidir si quiere o no que su hijo/a (o menor a su cargo) participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y el médico del estudio le aclarará las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno, familiares, amigos y pediatra habitual de su hijo/a (o menor a su cargo), para que le ayuden a tomar una decisión. Sin embargo, por favor, considere la información y cualquier material que se le entregue en el estudio como información confidencial del promotor.

Le solicitamos la participación del menor a su cargo en este proyecto de investigación, cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores que puedan influir o predisponer en el desarrollo y evolución de la enfermedad tuberculosa, que repercute en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas, y con el objetivo de poder mejorar el diagnóstico y manejo de los pacientes que la sufren.

Beneficios:

Es posible que de la participación su hijo/a (o menor a su cargo) en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con la tuberculosis podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad. El ADN es un elemento que está presente en todas sus células, porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, de piel, etc. Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas desarrollan unas enfermedades y otras no.

Procedimientos del estudio:

Si da su consentimiento para que su hijo/a (o menor a su cargo) participe en el proyecto, se recogerán los datos clínicos, microbiológicos, radiológicos y de laboratorio de relevancia para su enfermedad actual, de forma secuencial. Estos datos no implicarán ninguna molestia extra o acción por parte del menor, ya que forman parte del manejo asistencial de su enfermedad y se recogerán a partir de su historia clínica. Se recogerán también datos de calidad de vida relacionados con su salud, a través de entrevistas y un cuestionario que se le pasará en el momento del diagnóstico y aproximadamente a los 3 y 6 meses de este. Todos los datos recogidos en el marco de este estudio únicamente se usarán para finalidades científicas, y su manejo será llevado a cabo siempre por personal cualificado. A tiempo 0 (en el momento de ser incluido en el estudio), y tras 2 y 6 meses, se le recogerán muestras adicionales de sangre (6,5 cc) y de orina, para analizar biomarcadores que pueden ser importantes para poder estudiar la enfermedad tuberculosa.

Molestias y posibles riesgos:

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Lugar de realización del análisis:

Las muestras biológicas del menor a su cargo se analizarán en el laboratorio de la Unitat de Tuberculosi Experimental, de la Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP).

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre del menor, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Dr. Pere Soler Palacín de la Unidad de Patología Infecciosa y Inmunodeficiencias, o por una institución designada por él. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo investigador designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que atiende al menor a su cargo en este estudio.

Implicaciones de la información obtenida en el estudio:

Si decide dar su consentimiento para que su hijo/a (o menor a su cargo) participe en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras biológicas se obtenga información relevante para su salud o la de su familia. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso del estudio.

Si quiere conocer los datos que se obtengan y sean relevantes para la salud su hijo/a (o menor a su cargo), infórmese a través de su médico sobre las implicaciones que esta información puede tener para el menor y su familia. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Uso futuro de las muestras:

Además, le pedimos su consentimiento para que autorice al investigador a almacenar las muestras su hijo/a (o menor a su cargo) para realizar otros estudios genéticos relacionados con la tuberculosis. Si autoriza que el material biológico obtenido se utilice en estas investigaciones, los datos del menor se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización, tal como prevé la legislación vigente.

Las muestras obtenidas se almacenarán en la Unitat de Tuberculosi Experimental y el responsable de las mismas será el/la Dra. Cristina Vilaplana del Servicio de la Unitat de Tuberculosi Experimental del IGTP.

Las muestras su hijo/a (o menor a su cargo) sólo se utilizarán en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital _____

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. _____ o de su médico de la Unidad de Patología Infecciosa y Inmunodeficiencias de nuestro hospital, a través del teléfono: _____

Derecho de revocación del consentimiento:

La participación su hijo/a (o menor a su cargo) en el estudio es totalmente voluntaria, y si usted que decide no participe recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si cambia de opinión después que su hijo/a (o menor a su cargo) de sangre para el estudio de biomarcadores, puede pedir que se destruya su muestra; para ello puede contactar con el Dr. _____ de la Unidad de Patología Infecciosa y Inmunodeficiencias de nuestro centro.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE/MADRE O TUTOR/A

Título del estudio: *Diseño de un algoritmo integrativo de estadiaje de la enfermedad tuberculosa y una estrategia de empoderamiento de los enfermos, para mejorar el manejo de los pacientes a nivel asistencial. (STAGE-TB)*

Yo (nombre y apellidos) _____

En calidad de (relación con el participante) _____

De (nombre y apellidos del participante) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1 cuando quiera

2 sin tener que dar explicaciones

3 sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Punto 1: ___ DOY ___ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que _____ participe en este estudio sobre posibles factores relacionados con la tuberculosis.

Punto 2: ___ DOY ___ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que las muestras biológicas de _____ se almacenen para utilizarlas en otros estudios sobre factores relacionados con la tuberculosis. Sus muestras biológicas se identificarán con un número codificado, y su identidad se mantendrá en secreto.

Punto 3: ___ Declaro que no existe oposición expresa por parte del otro progenitor (padre/madre)

___ El firmante es el único tutor legal

Fecha y firma de madre/padre o tutor/a legal

Fecha y firma del investigador

Anexo 4: Permiso de Saint George's Hospital Medical School de Londres para utilizar el cuestionario Saint George Respiratory Questionnaire



Medicine, Biomedical Sciences, Health and Social Care Sciences

21 October 2015

Cranmer Terrace
London SW17 0RE
Switchboard
+44 (0)20 8672 9944
www.sgu.ac.uk

To Whom It May Concern:

This is to confirm that St George's, University of London (St George's Hospital Medical School) has given permission for Cristina Vilaplana, MD, PhD, Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia to use the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) to evaluate TB patients in research studies.



Professor Paul Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine

P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine
Tel. ++44 (0)20 8725 5371

Fax. ++44 (0)20 8725 5955

email pjones@sgu.ac.uk

Anexo 5: Documento Procedimientos Normalizado de Trabajo del laboratorio central.

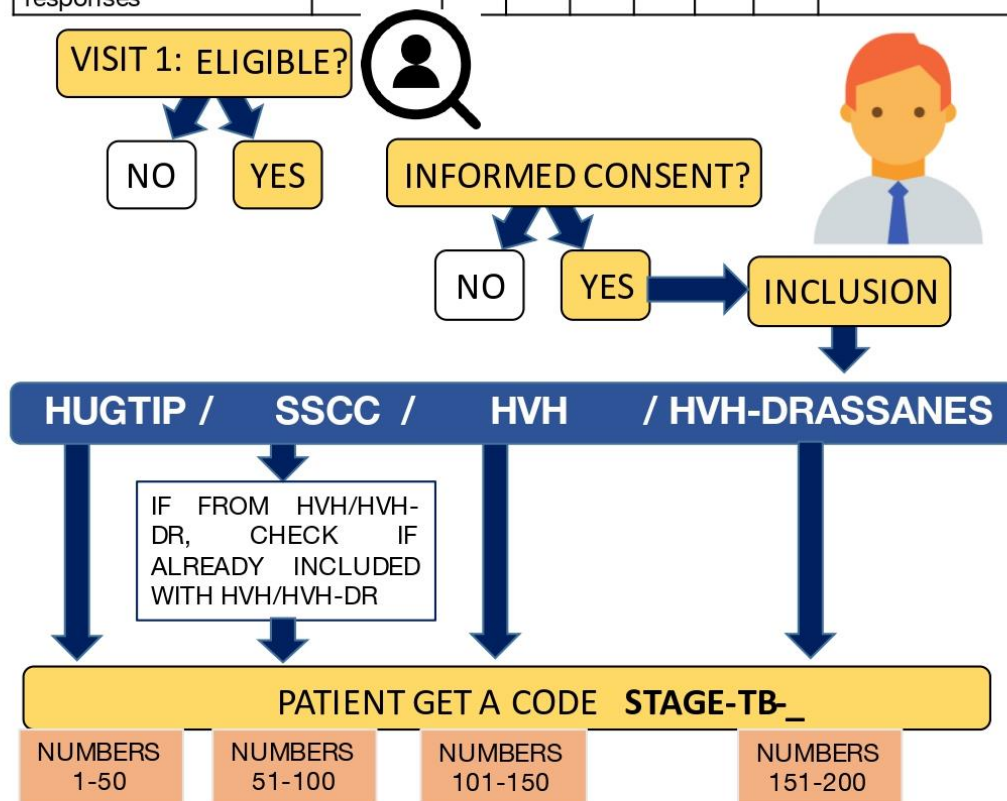


Work Procedures STAGE-TB PROJECT



SCHEDULE- STAGE-TB

Month	Baseline	Follow-up						
	0	1	2	3	4	5	6	Extra every 6M (only if MDR/XDR-TB)
Visit	1		2				3	4, 5, etc.
Informed consent	x							
Inclusion	x							
Clinical examination	x		x				x	x
Sputum culture	x		x				x	x
Rx assay	x			x			x	x
Blood tests	x		x				x	x
Health Quality of Life Questionnaires	x		x				x	x
Sample collection (whole blood in 1 RNA PaxGene Tubes, whole blood in 1 CPT tubes and urine) for Evaluation of the Immune responses	x		x				x	x



1 COPY OF ELECTRONIC SPREADSHEET WITH PATIENT NAME-CODE AT EACH CLINIC –AND 1 HARD COPY PRINTED EACH MONTH AND SENT TO UTE

2 CONFIDENTIAL



INCLUSION (AT THE CLINIC)

If inclusion at diagnosis (M0)

If inclusion at any other moment than diagnosis (≠ M0)

Collect data and samples, and Follow-up according to general schedule and instructions

Collect previous data (timepoints scheduled: M0 and M2 if appropriate) RETROSPECTIVELY
Prospectively: Collect data and samples according to general schedule and instructions

All data and samples (biomarkers) will be prospectively collected. data/will loose some samples (biomarkers)

Might loose some data/will loose some samples (biomarkers)



SCHEDULE- STAGE-TB

Disseny d'un algoritme integratiu d'estadiatge de la malaltia tuberculosa per a millorar el maneig de pacients a nivell assistencial (STAGE-TB).

	Baseline	Follow-up						
Month	0	1	2	3	4	5	6	Extra every 6M (only if MDR/XDR-TB)
Visit	1		2				3	4, 5, etc.
Informed consent	x							
Inclusion	x							
Clinical examination	x		x				x	x
Sputum culture	x		x				x	x
Rx assay	x			x			x	x
Blood tests	x		x				x	x
Health Quality of Life Questionnaires	x		x				x	x
Sample collection (whole blood in 1 RNA PaxGene Tubes, whole blood in 1 CPT tubes and urine) for Evaluation of the Immune responses	x		x				x	x



FOR THE SAMPLE COLLECTION FOR IMMUNOLOGICAL ASSAYS (PER PATIENT):

Baseline	MONTH 1	MONTH 2	MONTH 3	MONTH 4	MONTH 5	MONTH 6



SCHEDULE- STAGE-TB

COLLECTING DATA

AT THE CLINIC, DOCTORS:

- Enroll patients
- Ask for signature of Informed Consent
- Collect the clinical data → Doctors clinics
- Program Xrays → UTE
- Program Microbiological tests → Micro HUGTIP/HVH
- Program Blood tests assays → Doctors clinics
- Sample collection for Biomarkers substudy → UTE

Who will enter data on the RedCAP CRF?

AT THE CLINIC, NURSES/SOCIAL WORKERS:

- Collect HQoL Questionnaires data **on paper** → UTE

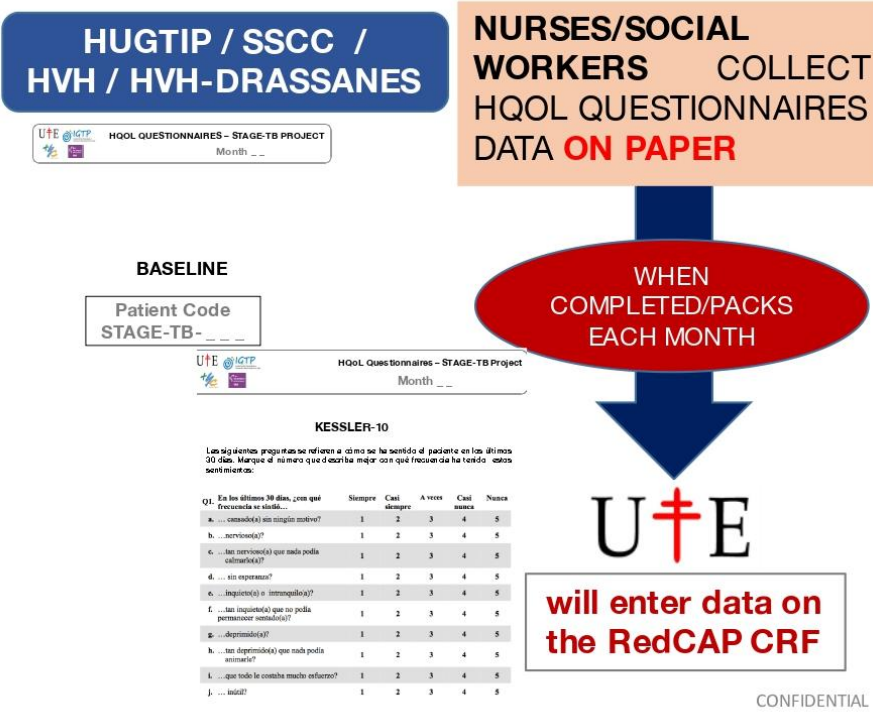
Month	Baseline	Follow-up						
	0	1	2	3	4	5	6	Extra every 6M (only if MDR/XDR-TB)
Visit	1		2				3	4, 5, etc.
Informed consent	x							
Inclusion	x							
Clinical examination	x		x				x	x
Sputum culture	x		x				x	x
Rx assay	x			x			x	x
Blood tests	x		x				x	x
Health Quality of Life Questionnaires	x		x				x	x
Sample collection (whole blood in 1 RNA PaxGene Tubes, whole blood in 1 CPT tubes and urine) for Evaluation of the Immune responses	x		x				x	x



SCHEDULE- STAGE-TB

COLLECTING DATA – HQoL Questionnaires

Month	Baseline	Follow-up						Extra every 6M (only if MDR/XDR-TB)
	0	1	2	3	4	5	6	
Visit	1		2				3	4, 5, etc.
Informed consent	X							
Inclusion	X							
Clinical examination	X		X				X	X
Sputum culture	X		X				X	X
Rx assay	X			X			X	X
Blood tests	X		X				X	X
Health Quality of Life Questionnaires	X		X				X	X
Sample collection (whole blood in 1 RNA PaxGene Tubes, whole blood in 1 CPT tubes and urine) for Evaluation of the Immune responses	X		X				X	X




SCHEDULE- STAGE-TB
COLLECTING DATA- BLOOD TESTS

BLOOD TESTS	Baseline	Follow-up						
	0	1	2	3	4	5	6	Extra every 6M (only if MDR/XDR-TB)
Formula (Complete Blood Count) (%)	x		x				x	x
Platelets (x10e9/L)	x		x				x	x
Hemoglobin (g/dL)	x		x				x	x
VSG (mm/h)	x		x				x	x
Proteines totales (g/dL)	x		x				x	x
Albumina (g/dL)	x		x				x	x
Proteína C reactiva (mg/dL)	x		x				x	x
Glucosa (mg/dL)	x		x				x	x
Urea (mg/dL)	x		x				x	x
Creatinina (mg/dL)	x		x				x	x
K+ (mmol/L)	x		x				x	x
Na+ (mmol/dL)	x		x				x	x
Ca+ (mg/dL)	x		x				x	x
Bilirubinatotal (mg/dL)	x		x				x	x
Bilirubina esterificada (mg/dL)	x		x				x	x
ALT (UI/L)	x		x				x	x
AST (UI/L)	x		x				x	x
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	x		x				x	x
CH50 (mg/dL)	x		x				x	x
C3 (mg/dL)	x		x				x	x
C4 (mg/dL)	x		x				x	x

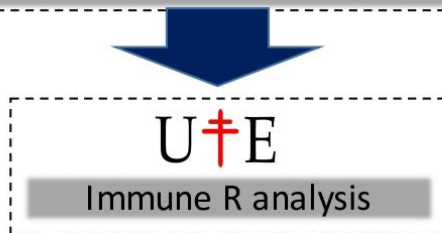
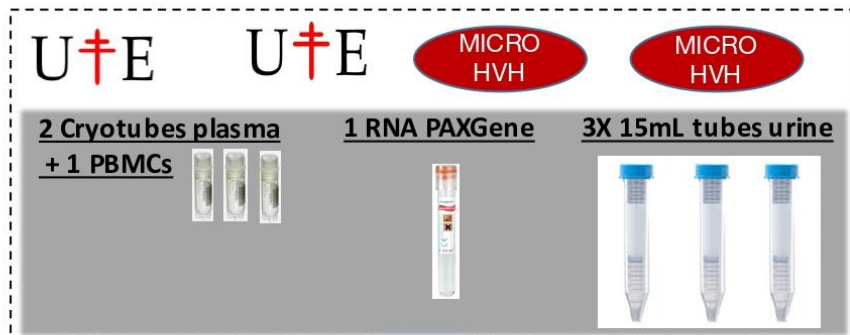
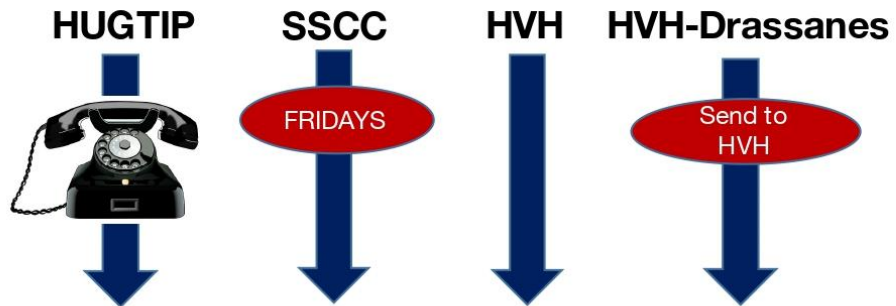
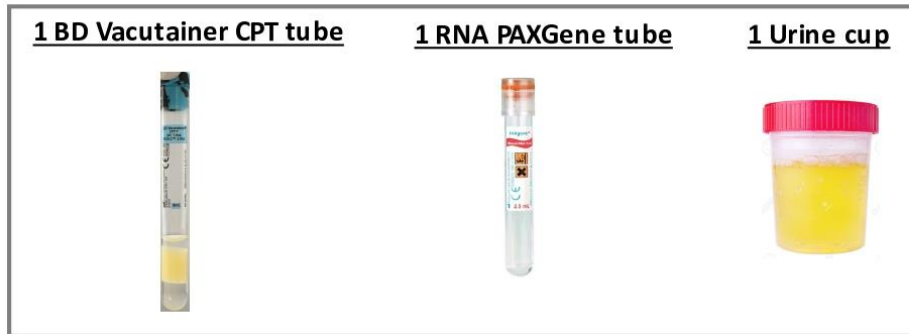


SCHEDULE- STAGE-TB

IMMUNE R ASSAYS- BIOMARKERS SUBSTUDY

REQUIRED MATERIAL FOR WORK PROCEDURES- at the clinic

For each patient to be enrolled and timepoint, please prepare the following items:



Anexo 6: Valores específicos población pediátrica

Valores de hemoglobina:

Population	Non -Anaemia*	Anaemia*		
		Mild ²	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

* World Health Organization. (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>

Valores de frecuencia cardíaca y pulso

Pediatric respiratory rate and heart rate lower limit, normal range, and upper limit by age*

Age	Respiratory rate (breaths/minute)			Heart rate (beats/minute)		
	Lower limit (1 st percentile)	Normal range (10 th to 90 th percentile)	Upper limit (99 th percentile)	Lower limit (1 st percentile)	Normal range (10 th to 90 th percentile)	Upper limit (99 th percentile)
0 to 3 months	25	34 to 57	66	107	123 to 164	181
3 to <6 months	24	33 to 55	64	104	120 to 159	175
6 to <9 months	23	31 to 52	61	98	114 to 152	168
9 to <12 months	22	30 to 50	58	93	109 to 145	161
12 to <18 months	21	28 to 46	53	88	103 to 140	156
18 to <24 months	19	25 to 40	46	82	98 to 135	149
2 to <3 years	18	22 to 34	38	76	92 to 128	142
3 to <4 years	17	21 to 29	33	70	86 to 123	136
4 to <6 years	17	20 to 27	29	65	81 to 117	131
6 to <8 years	16	18 to 24	27	59	74 to 111	123
8 to <12 years	14	16 to 22	25	52	67 to 103	115
12 to <15 years	12	15 to 21	23	47	62 to 96	108
15 to 18 years	11	13 to 19	22	43	58 to 92	104



* The respiratory and heart rates provided are based upon measurements in awake, healthy infants and children at rest. Many clinical findings besides the actual vital sign measurement must be taken into account when determining whether a specific vital sign is normal in an individual patient. Values for heart rate or respiratory rate that fall within normal limits for age may still represent abnormal findings that are caused by underlying disease in a particular infant or child.

Data from: Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: A systematic review of observational studies. *Lancet* 2011; 377:1011.

*<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%2F78097>

IMC en niños se ha calculado cogiendo el percentil de tablas de los CDC:
https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm



Anexo 7: Encuesta BCN-O



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __

BCN-Q



1. ¿De dónde eres?

2. ¿Cuál es tu situación familiar?
 - Soltero
 - Casado
 - Divorciado
 - Viudo
 - En pareja
3. ¿En qué estado laboral te encuentras?
 - Desempleado
 - Ama de casa
 - Trabajador no cualificado
 - Trabajo cualificado
 - Empresario
 - Ejecutivo
4. ¿Dónde vives? (si está ingresado: ¿dónde vivías antes del ingreso)?
 - Vivienda propia
 - Vivienda compartida
 - Residencia
 - Institucionalizado
 - Sin hogar
5. Actualmente, ¿con quién vives?
 - Con mi familia
 - Amigos
 - Solo
 - Otros





HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __

6. Si vives con alguien más, ¿con cuántas personas más vives en la misma vivienda?
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - >6
7. ¿Has requerido asistencia social u otro tipo de asistencia?
 - Sí
 - No
8. En caso afirmativo, ¿qué tipo de asistencia?
 - Para ayudas económicas
 - Para vivienda
 - Para medicinas
 - Para mis hijos
9. Desde que tu familia conoce el estado en el que te encuentras, ¿te han podido ayudar económicamente?
 - Sí, siempre
 - A veces
 - No
 - No los necesito

10




HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __

10. ¿Tienes que hacerte cargo de alguien?
 - No
 - Niños menores de 15 años
 - Niños mayores de 15 años
 - Padres
 - Hermanos
 - Otros
11. ¿Quién provee la financiación principal en casa?
 - Sólo yo
 - Dos de nosotros
 - Más de dos de nosotros
12. ¿Cuántas veces a la semana comes carne, pescado o huevos?
 - La mayoría de los días
 - 2-3 días a la semana
 - Una vez a la semana
 - Nunca (soy vegetariano estricto)
 - Nunca (no puedo pagar por ello)
13. ¿Cuántas veces a la semana comes diariamente (leche, queso, yogurt)?
 - La mayoría de los días
 - 2-3 veces a la semana
 - Una vez a la semana
 - Nunca



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __


14. ¿Has viajado a algún país con alta incidencia de TB en los últimos 5 años? (África, países del Este, Sudamérica, India, otros países asiáticos)
 - No
 - Sí, <5 veces
 - Sí, 1 vez al año
 - Sí, 1-2 veces cada año
 - Sí, >2 veces cada año
15. Si sí, ¿¿ue por placer o trabajo?
 - Placer
 - Trabajo
16. Si sí, cuando viajas a estos países, ¿dónde te alojas?
 - En un hotel
 - Con familiares
 - Con amigos
17. ¿Alguien cercano a ti o que trabaje contigo es de un país con alta incidencia de TB? (África, países del Este, Sudamérica, India, otros países asiáticos)
 - No
 - Sí
18. ¿Qué relación tienes con ellos?
 - Trabajo
 - Compartimos vivienda
 - Son familiares
 - Son amigos
 -
19. ¿Sabes lo que tienes?
 - Sí, tuberculosis
 - Sí (pero no dice tuberculosis)
 - No

12


HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __


20. ¿Cuán grave crees que es lo que tienes?
- Muy grave
 - Grave
 - No muy grave
 - Nada grave
21. ¿Sabes dónde cogiste la enfermedad?
- Tengo un pariente con TB (familia)
 - Trabajo con alguien que tuvo TB (trabajo)
 - No lo sé
22. ¿Estás preocupado por contagiar a otras personas?
- Sí
 - No
 - No me preocupa
 - No pienso en ello
23. ¿A quién temes contagiar?
- Miembros de mi familia
 - Amigos
 - Otras personas
 - Nadie
24. En el último año ¿cuánta gente has conocido con tuberculosis?
- Ninguna
 - <5 personas
 - 5-10 personas
 - >10 personas

13


HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __


25. ¿Alguna de estas personas que tenía tuberculosis se murió de la enfermedad?
(no preguntar si ha respondido Ninguna en la pregunta 18)
- Sí, pacientes
 - Sí, amigos
 - Sí, otra gente
 - No
 - No lo sé
26. ¿Hay alguien en casa que padezca o haya padecido tuberculosis?
- No
 - Sí, ahora mismo
 - Sí, el año pasado
 - Sí, hace dos años
 - Sí, hace cinco años
27. ¿Hay alguien cercano a ti, que no viva contigo en la misma vivienda, que padezca o haya padecido tuberculosis?
- No
 - Sí, ahora mismo
 - Sí, el año pasado
 - Sí, hace dos años
 - Sí, hace cinco años
28. ¿Tu madre biológica tuvo alguna vez tuberculosis?
- Sí
 - No

14


HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __



29. Si sí, ¿cuántas veces?
- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - >4
30. ¿Tu padre biológico tuvo alguna vez tuberculosis?
- Sí
 - No
31. Si sí, ¿cuántas veces?
- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - >4
32. ¿Algún hermano/hermana (mismos padres) tuvo alguna vez tuberculosis?
- Sí
 - No
33. ¿Cuánto tardaste en ir al médico cuando ya te encontrabas mal?
- Una semana
 - Menos de un mes
 - De 1 a 3 meses
 - >3 meses

15


HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __



34. ¿Tardaste en ir al médico por miedo a perder tu trabajo?
- Sí
 - No
35. ¿Piensas que es una desgracia para una familia que haya un miembro que tenga TB?
- Sí
 - No
36. ¿Has ocultado tu enfermedad a alguien?
- A todo el mundo
 - A mi familia
 - A mi pareja
 - A mis amigos
 - A mis compañeros de trabajo
 - A mis compañeros de clase/universidad
 - Otros
 - A nadie
37. ¿Has pensado alguna vez que tener TB es una maldición?
- Sí, y todavía lo pienso
 - Sí, pero ya no lo pienso
 - No
38. Desde que se te diagnosticó la TB, ¿has probado la medicina natural/tradicional o has ido a un curandero?
- Sí, usé medicina natural/tradicional
 - Sí, fui a un curandero
 - No
39. En caso afirmativo, ¿te ha influenciado a la hora de tomar la medicación oficial?
- No, tomé ambas medicaciones
 - Sí, abandoné la medicación oficial

16



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __



40. ¿Tienes el apoyo de su familia?
- Sí, siempre
 - A veces
 - No
41. ¿Tu familia le anima a tomar diariamente su medicina?
- Me anima mucho
 - Me anima a veces
 - No me animan
 - No me animan ni me desaniman
 - No hablamos sobre el tema
42. ¿Alguna vez tus amigos o conocidos le han rechazado por tener tuberculosis?
- Ninguno de ellos
 - Algunos de ellos
 - Muchos de ellos
 - Todos
43. ¿Confías en tu médico?
- Sí, totalmente
 - Sí, a veces
 - No mucho
 - No
44. ¿Y confías en el resto de personal encargado de tu manejo médico? (enfermeros, otros médicos...)
- En ninguno de ellos
 - En algunos de ellos
 - En muchos de ellos
 - En todos ellos

17



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __



45. ¿Piensas que el equipo médico es amable contigo?
- Sí, mucho
 - Sí, algunos de ellos
 - No
46. ¿Piensas que tu enfermedad te ha cambiado la vida y/o tu personalidad?
- No
 - Sí, mi vida
 - Sí, mi personalidad
 - Sí, ambas
47. ¿Has perdido tu trabajo debido a tu enfermedad?
- Sí
 - No
48. ¿Has estado alguna vez en prisión?
- No
 - Sí, el último año
 - Sí, hace 1-5 años
 - Sí, hace 5-10 años
 - Sí, >10 años
49. Dentro de los últimos 3 meses o desde tu última visita, ¿has tenido problemas para conciliar el sueño?
- Sí, me cuesta conciliar el sueño
 - Sí, me despierto antes de lo que debería
 - No, he estado durmiendo bien

18



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __

50. ¿Has vuelto a trabajar después de ser diagnosticado de tu enfermedad?
- No, me han despedido
 - No, no quería volver
 - No, físicamente no podía
 - Sí.
51. ¿Piensas que tu enfermedad ha modificado tu trayectoria profesional?
- Sí
 - No
52. ¿Piensas que tu enfermedad disminuye tus oportunidades de casarte?
- Sí
 - No
53. ¿Has pensado alguna vez en abandonar el tratamiento?
- Sí
 - No
54. En caso afirmativo, ¿por qué?
- Porque no se o no estoy seguro si me ayuda
 - Tengo muchos efectos adversos (no me hace sentir bien)
 - Demasiadas pastillas
 - No puedo cubrir los gastos asociados (razones económicas)
55. ¿Cómo te sientes?
- Culpable
 - Avergonzado
 - Triste
 - Sin esperanza
 - Preocupado
 - Molesto
 - Enfadado
 - Contento
 - Ninguna de las anteriores

19



HQoL Questionnaires – STAGE-TB Project
 Month __ __

56. ¿Piensas que te recuperarás?
- Sí, del todo
 - Sí, parcialmente
 - No

20

Anexo 8: Artículo enviado a la revista International Journal of Infection Disease

International Journal of Infectious Diseases
A longitudinal prospective study of tuberculosis in a Western Europe setting: insights and findings
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article/Full Length Article
Keywords:	Mycobacterium tuberculosis; inflammatory parameters; HRQoL; clinical monitoring; biomarkers
Corresponding Author:	Cristina Vilaplana, MD, PhD Fundació Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol Badalona, Catalonia SPAIN
First Author:	Aranba Romero Tamarit
Order of Authors:	Aranba Romero Tamarit Xavier Vallès María Munar-García Juan Espinosa-Pereiro Núria Sabotó M ^a Teresa Tortola Zoran Stojanovic Silvia Roure Adrián Antuoni Pere-Joan Cardona Antoni Soriano-Arandes Andrea Martín María Espiau Maria Luiza De Souza-Galvão M ^a Ángeles Jiménez Antoni Noguera-Julian Israel Molina Xavier Casas Marisol Domínguez-Álvarez Neus Jové Nino Gogichadze Kaori L Fonseca Lilbeth Arias Joan-Pau Millet Adrián Sánchez-Montalvá Cristina Vilaplana
Abstract:	Objectives As Tuberculosis management fails to sufficiently address the physical, mental, and social impact of the disease, we aimed to assess the potential of inflammatory

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	parameters (IP), symptoms, and patient-related outcomes as biomarkers for severity and predicting tuberculosis (TB) progression. Methods TB cases were studied in Barcelona from April 2018 to December 2021. Data on demographics, clinical features, microbiology, and quality of life were collected at baseline and months 2 and 6 during treatment. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and neutrophil/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios were measured, alongside clinical and microbiological data. Results The study encompassed 81 adults and 13 children with TB, showing decreasing IP values and symptom presence over time. Higher baseline IP levels correlated with greater bacillary load and persistent symptoms, and baseline severity predicted delayed sputum culture conversion. While mental health indicators improved during follow-up, residual self-reported lung impairment persisted in all individuals beyond treatment. Conclusions General laboratory parameters can help us to predict tuberculosis evolution and should be monitored. Implementing health strategies to evaluate lung function and mental health throughout tuberculosis management is important even in low-burden settings, to positively impact people's quality of life and contribute to their full recovery.
Suggested Reviewers:	Mateja Jankovic mateja.jankovic@gmail.com Liga Kuksa ligakuksa@gmail.com Luis Anibarro luis.anibarro.garcia@sergas.es

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Dear Editor,

I hope this letter finds you well. I am Cristina Vilaplana, head of the Experimental Tuberculosis Unit (UTE) at Institut Germans Trias i Pujol. I am writing to submit our manuscript entitled "A longitudinal prospective study of tuberculosis in a Western Europe setting: insights and findings" for consideration for publication in *The International Journal of Infectious Diseases* (IJID) journal. On behalf of the UTE, I would like to express our enthusiasm for sharing our research findings with your esteemed journal. The UTE is a dedicated group devoted to the research on tuberculosis, with a wide network of national and international collaborators. We are committed to generating knowledge that can contribute to the development of tools that could potentially help clinicians to make better judgments and prognosis for tuberculosis cases.

We meticulously followed-up a prospective longitudinal cohort of individuals with tuberculosis in 5 healthcare hospitals in Barcelona metropolitan area (Catalonia, Spain), from April 2018 to December 2021. Our manuscript aims to provide information on the potential of inflammatory parameters, symptoms, and patient-related outcome measures as biomarkers of tuberculosis severity, and their ability to predict the evolution of tuberculosis. We believe that our study significantly contributes to the infectious diseases field, as there are very few longitudinal studies focused on tuberculosis conducted in Europe and analysing this amount of variables, including health-related quality of life parameters.

As far as we understand, our manuscript adds value to the infectious diseases field, and falls well in your journal's aim and specifically to IJID's aim and scope. Our study analyses the evolution of inflammatory parameters, symptoms and Health-Related Quality of Life up to month 6 after starting treatment, and the relationship between them, in a prospective cohort in the WHO European region (Western Europe, TB low-incidence country). We have seen that inflammatory parameters levels at baseline are related to the bacillary load and tuberculosis severity and can help us to predict the permanence of symptoms later on. Additionally, there are currently no programmes aimed at assessing and monitoring the Health-Related Quality of Life of tuberculosis people. We have confirmed that there is Post Tuberculosis Lung Disease at the end of treatment and groups of tuberculosis people with above-normal levels of psychological distress. Our research emphasises the importance of implementing health strategies to evaluate lung function and mental health throughout the disease process. By

doing so, we can develop interventions that positively impact people's Quality of Life and contribute to their full recovery.

We believe that our manuscript aligns well with the scope and mission of the IJID journal, and we are confident that it would be of great interest to the readership. We kindly request that you consider our submission for publication.

Thank you for considering our manuscript for publication in your esteemed journal, and please do not hesitate contacting me if anything else from our side is needed.

Sincerely,
Dr. Cristina Vilaplana

CRISTINA
VILAPLANA
MASSAGUER -
DNI 40340126N

Firmado digitalmente por
CRISTINA VILAPLANA
MASSAGUER - DNI
40340126N
Fecha: 2023.08.30 10:20:45
+02'00'

Reviewer suggestions

Reviewer suggestions:

1. Mateja Jankovic

Mateja.jankovic@gmail.com

University of Zagreb, School of Medicine
University Hospital Center Zagreb
Clinic for Respiratory Disease

Croatia

2. Liga Kuksa

ligakuksa@gmail.com

Riga East University Hospital
MDR TB Department
Lung and TB disease clinic

Latvia

3. Luis Anubarro

4. luis.anubarro.garcia@sergas.es

Tuberculosis Unit
Internal Medicine Service
Complejo Hospitalario Universidad de Pontevedra

España

Declaration conflict of interest

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

Highlights

- Tuberculosis care fails to sufficiently address its full impact.
- Laboratory parameters can help us predicting TB evolution and should be monitored.
- Baseline clinical severity is the best predictor of microbiological clearance.
- We confirmed Post Lung TB Disease at the end of treatment and high levels of distress.
- Even in low-burden settings, TB requires mental health and lung function assessment.

1 **Title:** A longitudinal prospective study of tuberculosis in a Western Europe setting:
2 insights and findings

3 **Authors:** Arantxa Romero-Tamarit^{1,2*}, Xavier Vallès^{1,3,4,5}, Maria Munar-Garcia^{1,6}, Juan
4 Espinosa-Pereiro^{7,8,9}, Nürta Saborit⁷, M^a Teresa Tortola^{8,10,11}, Zoran Stojanovic^{12,13},
5 Silvia Roue^{1,3,4,5,14}, Adrián Annoni^{13,15}, Pere-Joan Cardona^{1,2,13,15}, Antoni Soriano-
6 Arandes¹⁶, Andrea Martín¹⁶, Maria Espiau¹⁶, Maria Luiza De Souza-Galvão⁷, M^a
7 Ángeles Jiménez⁷, Antoni Noguera-Julian^{17,18,19,20}, Israel Molina²¹, Xavier Casas²¹,
8 Marisol Domínguez-Álvarez²², Neus Jové²², Nino Gogichadze^{1,2}, Kaori L. Fonseca^{1,13},
9 Lilibeth Arias^{1,13}, Joan-Pau Millet^{18,21,23}, Adrián Sánchez-Montalvá^{7,8,9,11}, Cristina
10 Vilaplana^{1,2,4,13,15*}

11 **Affiliations**

- 12 **Affiliations**
13 1. Unitat de Tuberculosi Experimental, Germans Trias i Pujol Research Institute
14 (IGTP), 08916 Badalona, Spain
15 2. Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain
16 3. North Metropolitan International Health Program (PROSICS), Badalona, Spain
17 4. Territorial Clinical Directorate on Infectious Diseases and International Health
18 Clinical division within the Northern Metropolitan Management of the Catalan
19 Institute of Health, Badalona, Spain
20 5. Fundació Lluïsa Contra les Infeccions, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona,
21 Spain
22 6. Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain
23 7. Infectious Diseases Department, Vall d'Hebrón University Hospital, Universitat
24 Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
25 8. International Health Program of the Catalan Institute of Health (PROSICS),
26 Barcelona, Spain
27 9. CIBER of Infectious disease (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III,
28 Madrid, Spain
29 10. Microbiology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
30 11. Mycobacterial Infection Study Group from the Spanish Society of Clinical
31 Microbiology and Infectious Diseases (GEIM-SEIMC) – Barcelona, Spain.
32 12. Pneumology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona,
33 Spain.
34 13. CIBER Respiratory Diseases (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, 28029
35 Madrid, Spain
36 14. Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol Hospital and Research
37 Institute, 08916 Badalona, Spain
38 15. Microbiology Department, Northern Metropolitan Clinical Laboratory, Hospital
39 Universitari "Germans Trias i Pujol", Badalona, Spain
40 16. Paediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Vall
41 d'Hebron, Barcelona, Spain.

42 17. Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Servei de
 43 Malalties Infeccioses i Patologia Importada, Institut de Recerca Pediàtrica Sant
 44 Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain
 45 18. CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de
 46 Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
 47 19. Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de
 48 Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 49 20. Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica RITIP, 28029
 50 Madrid, Spain
 51 21. Serveis Clínics de Barcelona, Barcelona, Spain.
 52 22. Pneumology department, Hospital del Mar, Pompeu Fabra University, Barcelona,
 53 Spain.
 54 23. Epidemiology Service, Barcelona Public Health Agency, Barcelona, Spain
 55 * These authors contributed equally to this work and share first/last authorship.
 56
 57 Corresponding author: Cristina Vilaplana, MD, PhD
 58 Germans Trias i Pujol Foundation & Hospital (IGTP-HUGTIP), Can Ruti Campus, Ctra.
 59 del Canyet, s/n
 60 08916 Badalona, Spain
 61 Telephone: +34930330527
 62 cvilaplana@igtp.cat
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86

114 Introduction

115 Tuberculosis (TB) diagnosis involves observing symptoms, conducting radiographic
 116 imaging, and confirming with microbiological tests [1]. Treatment monitoring is based
 117 on microbiological status combined with clinical and radiological evaluation [2].
 118 Moreover, the management of TB in children presents differences and additional
 119 difficulties, as the disease tends to be paucibacillary, there is a lack of specific paediatric
 120 diagnostic tests and diagnosis often relies on clinical assessment [3,4]. The lack of
 121 satisfactory tools for monitoring the efficacy of TB therapy prevents a personalised
 122 management of people with TB. However, new approaches have been put forward in the
 123 last few years [5,6,7].

124 The management of TB control tends to prioritize the microbiological-based cure [8].
 125 While this is crucial from a public health standpoint, it fails to sufficiently address the
 126 physical, mental, and social impact of TB [9]. Furthermore, the perceptions of individuals
 127 about their disease and health status are poorly documented, and there is no standardised
 128 tool to do this [10,11]. Patient-reported Quality of life (QoL) tools, such as the Saint
 129 George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and Kessler-10, could help us to understand
 130 the impact of TB on people and therefore provide them with extra support to overcome
 131 this disease.

132 This study aimed to prospectively follow up a cohort of TB people in the Barcelona area,
 133 to investigate the potential of inflammatory parameters (IP), symptoms, and patient-
 134 related outcome measures as biomarkers of severity, and their ability to predict the
 135 evolution of the people with TB.

136 Methods

137 *Study design and population*

87 ABSTRACT:

88 Objectives

89 As Tuberculosis management fails to sufficiently address the physical, mental, and social
 90 impact of the disease, we aimed to assess the potential of inflammatory parameters (IP),
 91 symptoms, and patient-related outcomes as biomarkers for severity and predicting
 92 tuberculosis (TB) progression.

93 Methods

94 TB cases were studied in Barcelona from April 2018 to December 2021. Data on
 95 demographics, clinical features, microbiology, and quality of life were collected at
 96 baseline and months 2 and 6 during treatment. C-reactive protein (CRP), erythrocyte
 97 sedimentation rate (ESR), and neutrophil/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios
 98 were measured, alongside clinical and microbiological data.

99 Results

100 The study encompassed 81 adults and 13 children with TB, showing decreasing IP values
 101 and symptom presence over time. Higher baseline IP levels correlated with greater
 102 bacillary load and persistent symptoms; and baseline severity predicted delayed sputum
 103 culture conversion. While mental health indicators improved during follow-up, residual
 104 self-reported lung impairment persisted in all individuals beyond treatment.

105 Conclusions

106 General laboratory parameters can help us to predict tuberculosis evolution and should
 107 be monitored. Implementing health strategies to evaluate lung function and mental health
 108 throughout tuberculosis management is important even in low-burden settings, to
 109 positively impact people's quality of life and contribute to their full recovery.

110 **Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, inflammatory parameters, HRQoL, clinical
 111 monitoring, biomarkers

112

113

138 We reported the results of the participants enrolled in the Stage-TB study
 139 (NCT03691883), a longitudinal prospective cohort conducted at five clinical sites in
 140 Barcelona (Spain), between April 2018 and December 2021. The inclusion criteria were:
 141 probable or confirmed TB and agreement to participate; and consenting to data/sample
 142 donation. Patients who did not consent to data/sample donation were excluded. We
 143 included consecutive adults and children with no age restriction diagnosed with
 144 pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at, or referred to, any of the sites.

145 Data and sample collection

146 Data were recorded at baseline (BL; within the first 2 weeks of TB diagnosis), at month
 147 2 after treatment initiation (FUM2) and at month 6 after treatment initiation (FUM6), and
 148 entered into an electronic case report form (eCRF) created ad hoc on the REDCap
 149 platform (www.project-redcap.org).

150 At each time point, we collected clinical (medical history, symptoms), microbiological
 151 (sputum smear and culture results), and IP data. C-Reactive protein (CRP) (mg/L),
 152 erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/h), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR),
 153 monocyte/lymphocyte ratio (MLR), complement CH50 (mg/dL), C3 (mg/dL) and C4
 154 (mg/dL) levels were measured at each site's laboratory using commercial kits.

155 In adults, the impact on overall health, daily life, and perceived well-being was assessed.
 156 The impact on lung function was evaluated in individuals with pulmonary TB using the
 157 SGRQ [12], and psychological distress was measured using the Kessler-10 questionnaire
 158 [13].

159 The outcome variables as surrogates of improvement were defined as culture conversion
 160 time (fast converters: \leq FUM2; slow converters: $>$ FUM2), and presence/absence of
 161 symptoms at FUM2.

162 *Statistical analysis*

163 The median and interquartile range (IQR) or frequency and percentage were calculated,
 164 as appropriate. Normality was not assumed. Fisher's test and the Wilcoxon-Mann-
 165 Whitney test were used to compare categorical and continuous variables, respectively,
 166 with paired-data corrections if necessary. The evolution of each parameter during follow-
 167 up visits was stratified based on relevant demographic, clinical, and epidemiological
 168 factors. Logistic regression was used to predict the outcome, adjusting each biomarker by
 169 age. CRP and ESR were dichotomized using the thresholds applied in clinical practice (5
 170 mg/L and 20 mm/h, respectively). NLR, MLR, and complements were categorized as
 171 being over or under their median BL value, and the clinical severity as having up to three
 172 symptoms vs. four symptoms or more. The data from adults and children were analysed
 173 separately. The SGRQ and Kessler-10 analysis included those adults who at least had the
 174 questionnaire completed at baseline. The receiver operator curve (ROC) was constructed
 175 and cut-off value using the Youden index [14] for each IP, and the performance values of
 176 the selected cut-off values expressed in terms of sensitivity and specificity.

177 All analyses were performed with Stata statistical software version 12.0. A significance
 178 level of 5% was considered for all tests.

179 **Results**180 *Characteristics of the cohort*

181 A total of 94 participants were included in the study, with 27.6% being female and 13.8%
 182 under the age of 18 years. The median age and IQR of the participants was 43 years (27-
 183 55). In total, more than half of cases were pulmonary TB, and the median diagnostic delay
 184 was 45 days (Table 1). The SARS-CoV-2 pandemic impacted recruitment and follow up,

185 with 84% of subjects being recruited before the pandemic (April 2018–March 2020). A
 186 total of nine individuals missed follow-up visits because of healthcare disruption.

187 **Table 1. Descriptive demographic, epidemiological and TB episode data**

188 IQR: interquartile range
 189 MDR: multi-drug resistance
 190 a) period of time between the onset of symptoms and diagnosis
 191

192 *Clinical and microbiological data*

193 Around 95.1% and 30.7% of adult and paediatric cases, respectively, were culture-
 194 positive, with 10.8% being mono-resistant strains and 2.7% MDR-TB (determined by a
 195 susceptibility test (genotypic/phenotypic/both)).

196 At BL, the most prevalent symptoms were productive cough (51.9%) in adults and
 197 constitutional syndrome (53.8%) in children. A significant decrease in overall
 198 symptomatology was observed in people during treatment. In adults, 13/69 (21.7%) had
 199 at least one symptom by FUM6. These symptoms included chest pain, productive cough,
 200 shortness of breath, feverish feeling and lymphadenopathy. Children's symptoms tended
 201 to improve faster. Finally, at FUM6, all participants were considered cured. (Figure 1).
 202 Detailed data is appended in Supplementary Table S1.

203 Figure 1: Evolution of symptoms in children and in adults

204 *p-value<0.05 (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

205 A total of 58 (61.7%) participants had pulmonary TB. 29 (50%) had an acid-fast bacillus
 206 (AFB) in sputum smear and 48 (82.7%) a positive sputum culture at BL. At FUM2, 15/21
 207 had converted to negative AFB, and 18/25 had sputum culture conversion (SCC) to
 208 negative (fast converters).

209 *Inflammatory Parameters*

210 In adults, the CRP, ESR, NLR and MLR levels were higher in those individuals with
 211 higher bacillary load (AFB, culture positivity)(p-value<0.05). Individuals presenting
 212 symptoms also had higher ERS. TB cases with lymphadenopathy had lower levels of
 213 CRP, NLR and MLR than those without it. In addition, alcohol abusers had higher values
 214 of CRP, NLR and MLR than the other people. Only the CRP level was affected by sex (p
 215 value<0.05). The completed table with the IP values at BL is detailed in the
 216 Supplementary Table S2.

217 All IPs decreased over time. In adults, the MLR and CH50 levels did not decrease
 218 significantly until FUM6. In children, a significant decrease was only observed for CRP,
 219 ESR, NLR and C4, and this did not happen for ESR and C4 until FUM6. CH50, C3 and
 220 C4 levels were found to be within normal range values for both adults and children at BL
 221 and during treatment (Table 2).

222 Table 2: Evolution of the inflammatory parameters in children and in adults

IQR: interquartile range

* p-value<0.05 when compared to the baseline visit (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

§ p-value<0.05 when compared to the two-month follow-up visit (FUM2) (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

223 Different parameters influenced the evolution of the IP over time in adults and in children.
 224 The details are available in Supplementary Table S3.

225 *SGRQ Results*

226 A total of 85 completed SGRQs from 38 adults with pulmonary TB were analysed. At
 227 BL, the median SGRQ score was 28.1, progressing to 32.5 at FUM2 and 17.1 at FUM6,
 228 thus being above the normal range of 5–7 points (Table 3).

229 Those participants older than 60 years scored within the normal range during treatment,
 230 and a statistically significant decrease was only observed for females. When comparing

231 SGRQ values at BL to those at FUM6, SGRQ values decreased significantly in middle-
 232 aged participants, participants with no comorbidities, participants from Spain, those with
 233 CRP \geq 5 mg/L or ESR \geq 20mm/h, participants with a positive culture and those presenting
 234 productive cough or systemic symptoms (Table 3).

235 Table 3: Evolution of SGRQ total score and Kessler-10 scale.

236 BL: baseline visit

237 FUM2: follow-up month 2 visit

238 FUM6: follow-up month 6 visit

239 p-value 1: p-value between BL and FUM2

240 p-value 2: p-value between BL and FUM6

241 N1: number of participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM6

242 N2: number of participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM2

243 (a): median of the BL SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM2

244 (b): median of the FUM2 SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM2

245 (c): median of the FUM6 SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM6

246 * p-value<0.05 when compared to the baseline visit (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

247

248 *Kessler-10*

249 A total of 164 Kessler-10 questionnaires from 60 people with TB from our cohort were
 250 analysed. The median score for our cohort was 14 at BL, 11 at FUM2 and 10 at FUM6.
 251 People aged 41–60 years, born in Spain, and those with a psychiatric disease history
 252 scored at BL higher than the cut-off provided by the developers of the questionnaire (20
 253 points) at BL; additional detail is provided in Supplementary Table S4. A significant
 254 improvement was observed at both FUM2 and FUM6 (Table 3).

255 *Indicators to predict TB improvement*

256 We first assessed whether there were any differences in terms of IPs, bacillary load,
 257 clinical severity, SGRQ total score and Kessler-10 score levels at BL when comparing
 258 the slow and the fast sputum culture converters, considering only the data from
 259 pulmonary, microbiologically confirmed TB cases. Clinical severity (\geq 4 symptoms)

260 predicted the slower SCC (OR: 8.1, $p = 0.004$; Table 4). With regard to predicting the
 261 SCC at FUM2 using ROC curves, better results were achieved with CRP (AUC = 0.716,
 262 cut-off ≥ 0.82 mg/L, sensitivity (S) = 85%, specificity (E) = 22.2%). The rest of results
 263 are detailed in the Supplementary Table S5a and the ROC curves representation are
 264 included in the Supplementary material 6a.

265 Table 4: Analysis of predictive factors for the culture conversion at month 2 (only cases
 266 culture + at BL)

267 a) CCFUM2: culture conversion at FUM2
 268 b) adjusted by age
 269 c) categories: \geq median; $<$ median
 270 d) categories: ≥ 4 symptoms; < 4 symptoms
 271 e) categories: ≥ 7 ; < 7
 272 f) categories: ≥ 20 ; < 20
 273

274 We found significantly differences according to ESR levels higher than 20 mm/h, C4
 275 values above the BL median (32.55 mg/dl) and AFB positivity at BL (Table 5). With
 276 regard to predicting the presence of symptoms at FUM2, better AUC results were
 277 achieved for ESR (AUC = 0.6154, cut-off ≥ 47 mm/h, S = 88.24%, E = 40%); C4 (AUC
 278 = 0.6437, cut-off ≥ 32.7 mg/dl, S = 75%, E = 62.07%); and SGRQ total score (AUC =
 279 0.6395, cut-off ≥ 25.4 ; S = 71.43, E = 60). The rest of results are detailed in the
 280 Supplementary Table S5b and the ROC curves representation are included in the
 281 Supplementary material 6b).

282 Table 5: Analysis of predictive factors for the presence of symptoms at month 2 (only
 283 cases with symptoms at BL)

284 a) PSFUM2: presence of symptoms at FUM2
 285 b) adjusted by age
 286 c) categories: \geq median; $<$ median
 287 d) categories: ≥ 4 symptoms; < 3 symptoms
 288 e) categories: ≥ 7 ; < 7
 289 f) categories: ≥ 20 ; < 20
 290

291 Discussion

317 efficacy. Based on our results, clinicians could use ESR values to warn individuals with
 318 higher levels about the persistence of potential symptoms at FUM2, thus helping them
 319 better cope with the expected outcomes. In terms of treatment response, clinical severity,
 320 measured as presence of ≥ 4 symptoms, better predicted slower culture conversion.

321 In our study we evaluated the evolution of symptoms and IP in 13 children. In paediatric
 322 TB, the age group under 5 years is the one that differs most from adults as, in our setting,
 323 TB diagnosis is usually achieved early and in the context of contact tracing, and younger
 324 children tend to develop disseminated TB rather than pulmonary forms [21]. Our study
 325 included children (median age: 10 years) who exhibited similarities to adults but
 326 demonstrated distinct differences in symptom frequency. As for adults, CRP, ERS, and
 327 neutrophil count decreased during follow-up. However, limited sample sizes in paediatric
 328 studies highlight the need for further research in this population.

329 The TB cases in our cohort did not fully recover lung functionality, especially those
 330 presenting symptoms or psychiatric comorbidities. Despite microbiological cure, TB can
 331 impact people's lives beyond the end of treatment as it can leave permanent tissue damage
 332 [22]. The lack of sufficient data on post-TB lung disability (PTLD) is a challenge in TB
 333 management, as it directly impacts people's QoL [23]. Assessing the impact of TB on
 334 lung function is not commonly performed as routine practice [24], and SGRQ, is not
 335 widely used in clinical settings¹⁰. Unlike certain studies conducted outside of Europe
 336 [17,25] which reported an improvement in the total SGRQ score during the intensive
 337 treatment phase, we did not observe the same outcome in our cohort. Our findings, similar
 338 to those described by others [25,26,27], revealed significant improvement after 6 months
 339 of treatment but residual functional impairment was still reported. These findings
 340 collectively suggest that the pulmonary impact of TB may be underappreciated in patient

292 In this study, we followed-up a longitudinal prospective cohort of 94 TB people from five
 293 hospitals in Barcelona between 2018 to 2021 and analysed the ability of several variables
 294 to predict TB improvement. Our results showed that most IPs tend to decrease during
 295 treatment. Despite this, clinical severity, but not IPs, was associated with SCC at 2
 296 months, the best predictor being CRP, although with very low specificity. Psychological
 297 distress tends to improve early during treatment, while respiratory symptoms improve
 298 later, although with residual functional impairment.

299 We used a single protocol in five different healthcare centres based in Europe. It is
 300 important to emphasise the scarcity of longitudinal prospective studies in Europe,
 301 especially as they allow for repeated measures and meaningful comparisons over time.
 302 The demographic characteristics of our cohort align with findings from other
 303 retrospective cohorts in our region [15].

304 We analysed the IPs up to FUM6, to determine their usefulness in monitoring TB
 305 evolution and response to treatment, as we could only find one European cohort extending
 306 up to the end of treatment [16], and that study only assessed CRP and ESR. The CRP
 307 results up to the end of intensive treatment are in line with those in the literature [17,18],
 308 and showed a decrease up to FUM6, thus suggesting that they could be useful for
 309 monitoring disease evolution. A decrease in IPs levels has been described in those
 310 individuals who achieved culture conversion [19]. Additionally, our results, in line with
 311 others [20], showed that, individuals with microbiologically confirmed TB and those with
 312 higher bacillary load had higher IPs levels at baseline, thus suggesting a link between IPs
 313 levels and disease severity. As far as we are aware there are no other TB cohorts assessing
 314 the relationship between IPs and symptoms. In our cohort, the decrease in
 315 symptomatology and IPs values over time indicates that these parameters may be related
 316 to disease severity, and that sustained high levels may be associated with lower treatment

341 management and its screening should be encouraged in order to implement measures
 342 when needed.

343 Finally, there is continuously increasing evidence that links mental health impairment and
 344 TB, and that integrated mental health care is needed in TB population [28,29,30]. We
 345 observed an overall improvement in the total measured score throughout the treatment
 346 period for the entire cohort. The Kessler-10 or other, more specific scales could be used
 347 as an initial screening for all individuals and, if scoring abnormally and considered
 348 appropriate, they could then be referred for further psychological and/or psychiatric
 349 assessment, follow-up, and specific interventions.

350 Our study has some limitations. Firstly, the biomarkers analysed lack specificity to TB,
 351 and the results may have been influenced by other variables, such as comorbidities or not
 352 conducting sample analysis in a single central laboratory. However, these facts may make
 353 our results more representative of a real-life scenario. Additionally, the sample size,
 354 particularly for paediatric cases, limits the statistical power of the analysis.

355 Conclusion

356 In conclusion, this study analyses the evolution of IPs, symptoms and HRQoL up to
 357 month 6, and the relationship between them, in a prospective cohort in the WHO
 358 European region. We have seen that IP levels at BL are related to the bacillary load and
 359 TB severity and can help us to predict the permanence of symptoms later on. Large-scale
 360 studies are required to determine the applicability of these findings for improved clinical
 361 follow-up of TB people.

362 Additionally, there are currently no programmes aimed at assessing and monitoring the
 363 HRQoL of TB people. We have confirmed that there is PTLD at the end of treatment and

364 groups of TB people with above-normal levels of psychological distress. Our research
 365 emphasises the importance of implementing health strategies to evaluate lung function
 366 and mental health throughout the disease process. By doing so, we can develop
 367 interventions (pharmacological and non-pharmacological) that positively impact people
 368 QoL and contribute to their full recovery.

369 **Conflict of interest**

370 The authors declare no conflict of interest.

371 **Funding Source:**

372 This work was supported by the Catalan Government via 2017 SGR 500, 2021 SGR
 373 00920; and the Spanish Government-FEDER Funds via CPII18/00031, PI20/01424,
 374 PI22/00766, the CIBER Enfermedades Respiratorias (CB06/06/0031), and Spanish
 375 Society of Pneumology and Thoracic Surgery, grant number 169-2022. This project has
 376 received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation
 377 programme under grant agreement No 847762.

378 **Ethical Approval statement:**

379 The project was reviewed and approved by the Independent Ethics Committee (IEC) of
 380 the participating centres: Germans Trias i Pujol Hospital (IEC)(PI-17-064), the Vall
 381 d'Hebrón IEC (PR)(AG)101/2017), Hospital de Mar IEC (2019/8472/I), and Hospital Sant
 382 Joan de Déu IEC (PIC-181-18). Stage-TB is registered with clinicaltrials.gov
 383 (NCT03691883). All people or parents in the case of children, gave written informed
 384 consent before entering the study. All participating sites followed the Declaration of
 385 Helsinki.

407

408

409 **References:**

- [1] Rojano B, Caminero JA and Hayek M. Curving Tuberculosis: Current Trends and Future Needs. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 5, 1-7. DOI:<https://doi.org/10.5334/agh.2415>
- [2] Rockwood N, du Bruyn E, Morris T, Wilkinson RJ. Assessment of treatment response in tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):643-54. DOI:<http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2016.1166960>
- [3] Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Aug;64(4):893-909. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
- [4] Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):911-922. DOI:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104535> PMID: 35263517; PMCID: PMC7612496.
- [5] Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff THM. Tuberculosis biomarkers: From diagnosis to protection. *Infect Dis Rep*. 2016;8(2):6568. DOI:<http://dx.doi.org/10.4081/idr.2016.6568>
- [6] Hales CM, Heilig CM, Chaisson R, Leung CC, Chang KC, Goldberg SV, et al. The association between symptoms and microbiologically defined response to tuberculosis treatment. *Ann Am Thorac Soc [Internet]*. 2013;10(1):18-25. DOI:<http://dx.doi.org/10.1513/annats.201207-0380c>
- [7] Ramirez-Hidalgo M, Trujillano-Cabello J, Espinosa-Vidal A, Reñé-Reñé M, Santin M, Sánchez-Montalvá A, et al. Time to sputum conversion in patients with pulmonary tuberculosis: A score to estimate the infectious period. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023 Mar 16;31:100361. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100361> PMID: 36969920; PMCID: PMC10031152.
- [8] WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539297/>
- [9] Aggarwal AN. Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019;17(100121):100121. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100121>
- [10] Kastien-Hilka T, Rosenkranz B, Simanovic E, Bennett B, Schwenkglens M (2017) Health related quality of life in South African patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE* 12(4): e0174605. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174605>
- [11] Brown J, Capocci S, Smith C, Morris S, Abuhakar I, Lipman M. Health status and quality of life in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:68-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.045>

386 **Authors contributions:** CV conceptualised the work. ART and CV, with the
 387 collaboration of MM, KLF, LA and NG, coordinated the study. JE, NS, TT, ZS, SR, AA,
 388 PJC, AS, AM, ME, MLS, MAJ, AN, IM, XC, MD, NJ, KLF, LA and NG contributed to
 389 data acquisition. AR, MM, XV, AS, JPM and CV performed the analysis, interpreted the
 390 data and drafted the manuscript. All authors revised the work critically for important
 391 intellectual content and gave final approval of the version to be published.

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

[12] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 33-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80166-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80166-6)

[13] Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, Hiripi E, Mroczek DK, Normand SL, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med*. 2002 Aug;32(6):959-76. DOI:<https://doi.org/10.1017/s0033291702006074> PMID: 12214795

[14] Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J*. 2005 Aug;47(4):458-72. DOI:<https://doi.org/10.1002/bimj.200410133> PMID: 16161804.

[15] Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Sánchez Martínez F, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis*. 2021;108:300-5. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.075>

[16] Peresi E, Silva SMUR, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):942-9. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132008001100009>

[17] Zimmer AJ, Lainati F, Aguilera Vasquez N, Chedid C, McGrath S, Benedetti A, et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2022;60(2):e0185921. DOI:<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01859-21>

[18] Wilson D, Moosa M-Y, Cohen T, Cudahy P, Aldous C, Maertens G. Evaluation of tuberculosis treatment response with serial C-reactive protein measurements. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy253. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy253>

[19] Ștefănescu S, Cocos R, Turcu-Stolica A, Mahler B, Meca A-D, Giura AMC, et al. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from Romania. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249301. DOI:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249301>

[20] Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood J, Lyndard O, Toolan M, et al. Variation in C-reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1). DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1612-1>

[21] Chabala C, on behalf of the SHINE trial team, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Internet]*. 2018;19(1). DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5>

[22] Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-tuberculosis lung disease: Clinical review of an under-recognised global challenge. *Respiration*. 2021;100(8):751-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000512521>

[23] Nkereunem O, Nkereunem E, Owolabi O, John P, Egere U, Mortimer K, et al. Perspectives of TB survivors and policymakers on post-TB disability. *Public Health Acton*. 2023;13(1):17-22. DOI:<http://dx.doi.org/10.5388/pha.22.0050>

[24] Ozoh OB, Ojo OO, Dania MG, Dede SK, Adegboye OA, Iruhe NK, et al. Impact of post-tuberculosis lung disease on health-related quality of life in patients from two tertiary hospitals in Lagos, Nigeria. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2021;27(2):47. DOI:<https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2021.v27i2.135>

[25] Gupte AN, Selvaraju S, Paradkar M, Danasekaran K, Shivakumar SVBY, Thiruvengadam K, et al. Respiratory health status is associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(4):450-7. DOI:<https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0551>

[26] Ralph AP, Kenangalem E, Warmori G, Puntororing GJ, Sandjaja J, Tijra E, et al. (2013) High Morbidity during Treatment and Residual Pulmonary Disability in Pulmonary Tuberculosis: Under-Recognised Phenomena. *PLoS ONE* 8(11): e80302. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080302>

[27] Benito P, Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolainshvili K, Despuig A, Tukvadze N, et al. Impact of adjuvant therapeutic surgery on the health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00083-2020. DOI:<https://doi.org/10.1183/23120541.00083-2020>

[28] Janse Van Rensburg A, Dube A, Curran R, Ambaw F, Murdoch J, Bachmann M, et al. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *Infect Dis Poverty.* 2020 Jan 15;9(1):4. DOI:<https://doi.org/10.1186/s40249-019-0619-4>. PMID: 31941551; PMCID: PMC6964032

[29] Hayward SE, Deal A, Rustage K, Nellums LB, Sweetland AC, Boccia D, et al. The relationship between mental health and risk of active tuberculosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2022 Jan 6;12(1):e048945. DOI:<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048945>. PMID: 34992103; PMCID: PMC8739455

[30] Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho, A.F, DeVylder JE, Haro JM, Pizzol D, et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. *BMC Med* 15, 209 (2017). DOI:<https://doi.org/10.1186/s12916-017-0975-5>

Figure 1: Evolution of symptoms in children and in adults. [Click here to access/download;Figure;Figure 1.pdf](#)

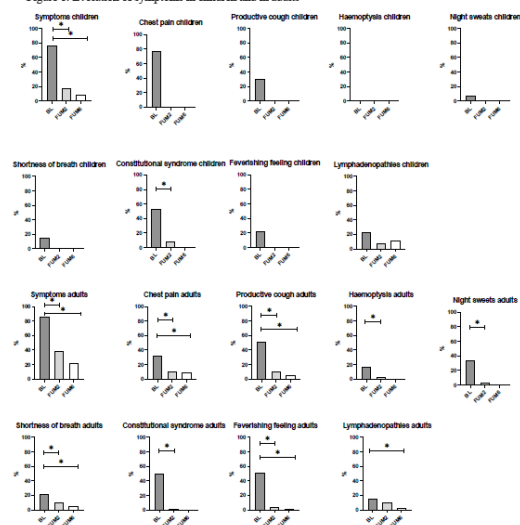


Table 1 [Click here to access/download;Table;Table 1.docx](#)

Table 1. Descriptive demographic, epidemiological and TB episode data

	Children		Adults		Total	
	N=13	%	N=81	%	N=94	%
Sex						
Men	10	76,9	58	71,6	68	72,3
Women	3	23,1	23	28,4	26	27,6
Age, median (IQR)*	10 (7-12)		45 (34-57)		43 (27-55)	
15	13	100	-	-	13	13,8
18 - 40	-	-	32	39,5	32	47,8
41 - 60	-	-	34	40,7	34	35,1
> 60	-	-	16	19,7	16	17
Country of origin						
Spain	10	76,9	35	43,2	45	47,9
Out of Spain	3	23,1	46	56,8	49	52,1
Smoking habit						
Active smoker	-	-	32	40	32	34,4
Ex-Smoker	-	-	11	13,7	11	11,8
Never smoked	13	100	37	46,2	50	53,7
Alcohol intake						
Daily or almost daily	-	-	15	19,7	15	16,8
Weakly	-	-	4	5,3	4	4,5
Monthly	-	-	5	6,6	5	5,6
Less than monthly	-	-	5	6,6	5	5,6
Never	13	100	47	61,8	60	67,4
Unknown	-	-	5	6	5	5,2
Comorbidities						
Diabetes	0	0	14	17,3	14	14,9
COPD	0	0	5	6,2	5	5,4
HIV	0	0	2	2,6	2	2,2
Renal disease	0	0	2	2,5	2	2,1
Cardiosis	0	0	1	1,3	1	1,1
Psychiatric illness	1	7,7	11	13,6	12	12,7
Previous exposure to TB drugs						
No	13	100	73	91,2	86	92,5
Yes	0	0	7	8,7	7	7,5
Tuberculosis history						
Negative	2	15,4	3	3,7	5	5,3
Positive	9	69,2	14	17,3	23	24,5
Never done	2	15,4	56	69,1	58	61,7
Unknown	0	0	6	7,9	6	6,5
Type of diagnosis						
Microbiologic	4	30,7	77	95	81	86,2
Clinic	9	69,2	4	4,9	13	13,8
Type of TB						
Pulmonary	8	61,5	50	61,7	58	61,7
Pulmonary + Extrapulmonary	1	7,7	10	12,3	11	11,7
Extrapulmonary	3	23,1	18	22,2	21	22,3
Disseminated	1	7,7	3	3,6	4	4,2
Culture						
Negative	9	69,2	4	5,2	13	14,4
MtB positive	4	30,7	70	90,9	74	82,2
Positive for other mycobacterium	0	0	1	1,3	1	1,1
Not done	0	0	2	2,6	2	2,2
AFB positive						
Pulmonary	1	100	28	77,7	29	78,3
Pulmonary + Extrapulmonary	0	0	3	8,3	3	8,1
Extrapulmonary	0	0	3	8,3	3	8,1
Disseminated	0	0	2	5,5	2	5,4
Drug resistance						
Susceptible	2	16,7	61	81,3	63	72,4
MDR**	0	0,0	2	2,7	2	2,3

Monoresistance	2	16,7	6	8	8	9,2
Not done	8	66,7	6	8	14	16,1
Delay diagnosis (days)***	59 (16 - 79)		40 (21 - 81)		42 (19 - 81)	
median (IQR)*						
IQR : interquartile range						
MDR : multi-drug resistance						
a) period of time between the onset of symptoms and diagnosis						

Table 2

[Click here to access/download;Table;Table 2.docx](#)

Table 2: Evolution of the inflammatory parameters in children and in adults

		Children			Adults			Total		
		n	median	IQR	n	median	IQR	n	median	IQR
C-reactive protein	Baseline	11	4,3	0,9-66,4	71	7,41	1,32-16	82	6,4	1,32-16,4
	FUM2	11	0,4*	0,2-9,8	54	1,67*	0,6-6,2	65	1,3*	0,45-6,4
	FUM6	9	0,3*	0,2-2	51	0,42*\$	0,19-2,4	60	0,4*\$	0,2-2,2
ERS	Basal	11	30	10-43	54	62,5	32-96	65	51	27-87
	FUM2	10	9,5	5-20	51	42*	16-106	61	32*	10-79
	FUM6	9	2*	2-7	47	25*\$	12-57	56	20,5*\$	8-52,4
Neutrophils/ Lymphocytes	Basal	12	2,4	1,6-3,6	76	3,4	2,6-5	88	3,3	2,45-5
	FUM2	11	1,5*	1,1-2,7	70	2,6*	1,8-3,4	81	2,5*	1,7-3,3
	FUM6	9	0,9*	0,8-1,2	60	2,1*\$	1,6-2,6	69	2*\$	1,5-2,6
Monocytes/ Lymphocytes	Basal	12	0,3	0,2-0,4	78	0,4	0,3-0,6	90	0,4	0,3-0,6
	FUM2	12	0,2	0,2-0,2	70	0,4	0,3-0,5	82	0,3*	0,3-0,5
	FUM6	9	0,2	0,2-0,2	60	0,3*\$	0,2-0,4	69	0,3*\$	0,2-0,4
CH50	Basal	4	71	42-92,5	36	68,2	62,5-81,3	40	68,2	61,2-82
	FUM2	9	56,1	52,8-73	32	70,6	58,9-87,1	41	69,9	57,8-79
	FUM6	5	52	51-57	38	63,8*\$	54,4-68,9	43	63,6*\$	52-68,9
C3	Basal	9	144	124,1-176	52	158	128-190,2	61	155,3	128-189
	FUM2	11	123	108-147,1	47	147*	119-161	58	136,5*	119-157
	FUM6	8	110,7	96,1-125	41	125*\$	111-145	49	124*\$	110-143,1
C4	Basal	9	28,2	15,1-33,4	52	32,5	25,9-39,1	61	31,8	25-39
	FUM2	11	24,6	18,5-35,2	47	28,6*	23,5-37	58	28*	23-35,2
	FUM6	8	23,2*	15,9-26	41	25*\$	21-31,4	49	24,1*\$	20,3-31

IQR: interquartile range

* p-value<0,05 when compared to the baseline visit (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

\$ p-value<0,05 when compared to the two-month follow-up visit (FUM2) (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

Table 3

[Click here to access/download;Table;Table 3.docx](#)

Table 3: Evolution of SGRQ total score and Kessler-10 scale

		Total score SGRQ						Kessler-10 scale							
		N1	median BL (a)	median FUM2 (b)	pvalue 1	N2	median FUM6 (c)	pvalue 2	N1	median BL (a)	median FUM2 (b)	pvalue 1	N2	median FUM6 (c)	pvalue 2
Total		22	28,1	32,5	0,8	19	17,1	0,004*	55	14	11	0,01*	49	10	0,001*
Sex	Men	15	14,2	31,8	0,1	12	18,6	0,07	41	14	11	0,08	36	10	0,006*
	Women	7	46,3	33,1	0,04*	7	12,9	0,03*	14	14	11	0,07	13	12	0,09
Age	18-40	8	19,8	20,8	0,9	6	18,6	0,1	23	13	10	0,45	18	10	0,3
	41-60	10	44,9	40,9	0,7	11	23	0,02*	21	20	12	0,009*	20	12,5	0,001*
	>60	4	5,3	7,1	0,7	2	4,1	0,6	11	10	10	0,7	11	0	0,2
Country of origin	Spain	9	41	33,1	0,9	7	22,37	0,02*	21	20	12	0,03*	19	14	0,01*
	Out of Spain	12	16,3	21,3	0,7	11	12,2	0,1	33	12	10	0,2	29	10	0,06
Alcohol habit	Yes	8	23,6	32,3	0,2	6	18,7	0,05*	21	17	11	0,05*	18	11	0,05*
	No	11	46,3	38,4	0,1	11	14	0,01	29	13	10	0,09	26	10	0,02*
Smoking habit	Yes	11	44	44	0,2	9	20,3	0,04*	23	14	17	0,4	23	10	0,003*
	No	10	9,64	9	0,1	10	12,55	0,04*	31	15	10	0,007*	25	10	0,09
Comorbidities	Yes	4	5,3	14,5	0,7	3	20,3	0,3	13	10	14	0,3	13	10	0,6
	No	18	35,8	35,75	0,7	16	15,55	0,01*	42	16,5	10	0,001*	36	10	0,0006*
Psychiatric disease	Yes	2	60,7	55,4	0,2	2	46,39	0,7	6	28,5	16	0,52	5	0	0,06
	No	20	23,55	32,1	0,9	17	14	0,003*	49	13	11	0,02*	44	10	0,006*
CRP	<5 mg/L	10	17,95	35,1	0,9	8	23,4	0,3	20	17,5	11	0,05*	18	10	0,06
	>5 mg/L	8	43,5	44,6	0,7	9	14	0,01*	27	13	11	0,2	24	10	0,05*
ESR	<20 mm/h	3	7	7,2	1	1	20,1	0,3	3	13	13	0,8	2	8,5	0,6
	>20 mm/h	14	38,5	41,6	0,6	14	19,7	0,01*	31	17	12	0,04*	30	10	0,0007*
AFB	Positive	13	41	38,4	0,8	13	14	0,005*	29	17	18	0,3	26	10	0,002*
	Negative	9	10,8	8,48	0,4	6	23,4	0,6	21	14	10	0,009*	19	10	0,08*
Culture	Positive	21	25,4	32,4	0,9	18	15,55	0,007*	52	14	10,5	0,02*	48	10	0,002*
	Negative	0	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Symptoms	No	3	6,2	8,48	0,6	2	26,39	0,2	7	12	0	0,1	6	15	0,7
	Yes	19	40,9	33,1	0,6	17	14	0,0007*	48	14,5	11,5	0,03*	43	10	0,0007*
Chest pain	No	18	26,2	32,1	0,8	13	14	0,05*	37	14	11	0,06	34	10	0,01*
	Yes	4	33,2	38,1	0,9	6	18,7	0,03*	16	16	12	0,3	14	10	0,05*
Productive cough	No	9	14,2	19	0,8	7	20,3	0,6	21	12	8	0,04*	20	12	0,15
	Yes	13	46,3	33,1	0,6	12	12,5	0,003*	33	15	11	0,16	28	10	0,004*
Haemoptysis	No	16	26,2	32,6	0,6	16	20,2	0,01*	39	13	11	0,01*	35	12	0,01*
	Yes	5	46,6	39,8	0,8	2	9,2	0,2	12	18,5	11,5	0,7	10	10	0,2
Night sweats	No	12	23,6	35,1	0,3	10	18,6	0,2	33	13	10	0,1	30	10	0,1
	Yes	10	41	32,6	0,08	9	12,9	0,008*	19	17	12	0,06*	16	11,5	0,008*

Shortness breath	No	17	21,7	31,8	0,7	15	14	0,03*	41	13	10	0,05*	37	10	0,02*
	Yes	5	48,7	43,4	0,3	4	23,5	0,07	12	20	15,5	0,3	11	10	0,02*
Constitutional syndrome	No	12	14,6	9,9	0,5	8	18,6	0,5	24	14	10,5	0,2	22	10	0,07
	Yes	10	43,7	35,8	0,2	10	17,1	0,007*	29	15	12	0,05*	26	10	0,009*
Feverish feeling	No	12	13,7	14,5	0,8	8	21,5	0,4	24	16	11,5	0,02*	21	13	0,08
	Yes	10	43,7	38,6	0,8	11	14	0,003*	30	14	10,5	0,2	27	10	0,005*

BL: baseline visit
 FUM2: follow-up month 2 visit
 FUM6: follow-up month 6 visit
 pvalue 1: pvalue between BL and FUM2
 pvalue 2: pvalue between BL and FUM6

N1: Number of participants with SGRQ/Kessler-10 completed in

N2: number of participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM6

(a): median of the BL SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM2

(b): median of the FUM2 SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM2

(c): median of the FUM6 SGRQ/Kessler-10 in participants with SGRQ/Kessler-10 completed in BL and in FUM6

BL and in FUM2

* p-value <0,05 when compared to the baseline visit (statistical test: Wilcoxon-test for paired data)

Table 4: Analysis of predictive factors for the culture conversion at month 2 (only cases culture + at BL)

	N/Total	%	N/CC FUM2 ^a	%	OR	IC	pvalue ^b
CRP Cat (>5mg/L)	17/29	58,60	11/20	55,00	0,62	0,12-3,26	0,6
ERS cat (>20mm/h)	25/27	93,00	17/18	94,40	1,98	0,11-36,59	0,6
NLR_cat ^c	19/31	61,30	13/22	59,10	0,78	0,15-4,10	0,8
MLR_cat ^c	20/31	64,50	14/22	63,60	0,86	0,16-4,52	0,8
C3_cat ^e	14/26	53,80	11/20	55,00	1,24	0,19-7,97	0,8
C4_cat ^e	15/26	57,70	11/20	55,00	0,61	0,09-4,13	0,6
CH50_cat ^e	14/23	60,90	11/17	64,70	1,74	0,25-12,24	0,6
AFB	8/31	25,80	5/22	22,70	0,57	0,11-3,20	0,5
*Clinical severity ^d	13/25	52,00	11/16	68,75	8,1	1,13-56,47	0,04
Total score SGRQ_cat ^f	17/20	85,00	10/13	76,90	-	-	0,3
Kessler-10_cat ^f	8/20	32,00	6/18	33,30	0,97	0,13-7,38	0,9

a) CCFUM2: culture conversion at FUM2

b) adjusted by age

c) categories: \geq median; <median

d) categories: \geq 4 symptoms; <4 symptoms

e) categories: \geq 7; <7

f) categories: \geq 20; <20

*Clinical severity: assessed as total score of signs and symptoms considering 1 point per each present: BMI<18, chest pain, cough, haemoptysis, night sweats, shortness of breath, temperature >37°, pulse rate >80, anaemia), microbiological severity (measured as AFB positivity), SGRQ total score, the Kessler-10 total score, and the IP values at BL were evaluated as predictors of TB improvement.

The limit for BMI, temperature, pulse rate and anaemia were different for children.

World Health Organization. (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>

<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%62F78097>

https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerrev.htm

Table 5

[Click here to access/download;Table;Table 5.doc](#)

Table 5: Analysis of predictive factors for the presence of symptoms at month 2 (only cases with symptoms at BL)

	N/Total	%	N/PSFUM2 ^a	%	OR	IC	pvalue ^b
CRP Cat (>5mg/L; <5mg/L)	35/60	58,30	14/22	63,60	1,48	0,50-4,43	0,5
ERS cat (>20mm/H; <20mm/h)	41/47	87,20	17/17	100,00	-	-	0,05
NLR_cat ^c	31/65	47,70	10/24	41,70	0,67	0,24-1,87	0,4
MLR_cat ^c	32/65	49,20	11/23	47,80	0,88	0,31-2,47	0,8
C3_cat ^c	23/45	51,10	10/16	62,50	1,93	0,54-6,85	0,3
C4_cat ^c	23/45	51,10	12/16	75,00	4,88	1,23-19,30	0,024
CH50_cat ^c	16/32	50,00	7/12	58,30	1,72	0,40-7,37	0,5
AFB	34/64	53,10	7/23	30,40	0,23	0,07-0,68	0,009
Culture	54/64	84,40	21/24	87,50	1,45	0,29-7,18	0,6
*Clinical severity ^d	23/45	51,11	11/19	57,89	1,05	0,71-1,55	0,8
Total score SGRQ ^e	28/34	82,30	13/14	92,80	4,98	0,45-54,66	0,2
Kessler-10_cat ^f	17/42	40,50	7/16	43,70	0,97	0,13-7,38	0,9

a) PSFUM2: presence of symptoms at FUM2

b) adjusted by age

c) categories: ≥median; <median

d) categories: ≥4 symptoms; <3 symptoms

e) categories: ≥7; <7

f) categories: ≥20; <20

*Clinical severity: assessed as total score of signs and symptoms considering 1 point per each present: BMI<18, chest pain, cough, haemoptysis, night sweats, shortness of breath, temperature >37°, pulse rate >80, anaemia, microbiological severity (measured as AFB positivity), SGRQ total score, the Kessler-10 total score, and the IP values at BL were evaluated as predictors of TB improvement.

The limit for BMI, temperature, pulse rate and anaemia were different for children.

World Health Organization. (2011). *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>

<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%62F78097>

https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerov.htm

Anexo 9: Características de la cohorte analizada. Resultados Objetivo 2.

	Children		Adults		Total	
	N = 13	%	N = 81	%	N = 94	%
Sex						
Men	10	76,9	58	71,6	68	72,3
Women	3	23,1	23	28,4	26	27,6
Age, median (IQR)*						
<18	13	100	-	-	13	13,8
18 – 40	-	-	32	39,5	32	47,8
41 – 60	-	-	34	40,7	34	35,1
> 60	-	-	16	19,7	16	17
Country of origin						
Spain	10	76,9	35	43,2	45	47,9
Out of Spain	3	23,1	46	56,8	49	52,1
Smoking habit						
Active smoker	-	-	32	40	32	34,4
Ex-Smoker	-	-	11	13,7	11	11,8
Never smoked	13	100	37	46,2	50	53,7
Alcohol intake						
Daily or almost daily	-	-	15	19,7	15	16,8
Weekly	-	-	4	5,3	4	4,5
Monthly	-	-	5	6,6	5	5,6
Less than monthly	-	-	5	6,6	5	5,6
Never	13	100	47	61,8	60	67,4
Unknown	-	-	5	6	5	5,2
Comorbidities						
Diabetes	0	0	14	17,3	14	14,9
COPD	0	0	5	6,2	5	5,4
HIV	0	0	2	2,6	2	2,2
Renal disease	0	0	2	2,5	2	2,1
Cirrhosis	0	0	1	1,3	1	1,1
Psychiatric illness	1	7,7	11	13,6	12	12,7
Previous exposure to TB drugs						
No	13	100	73	91,2	86	92,5
Yes	0	0	7	8,7	7	7,5
Tuberculin history						
Negative	2	15,4	3	3,7	5	5,3
Positive	9	69,2	14	17,3	23	24,5
Never done	2	15,4	56	69,1	58	61,7
Unknown	0	0	8	9,9	8	8,5
Type of diagnosis						
Microbiologic	4	30,7	77	95	81	86,2
Clinic	9	69,2	4	4,9	13	13,8
Type of TB						
Pulmonary	8	61,5	50	61,7	58	61,7
Pulmonary + Extrapulmonary	1	7,7	10	12,3	11	11,7
Extrapulmonary	3	23,1	18	22,2	21	22,3
Disseminated	1	7,7	3	3,6	4	4,3
Culture						
Negative	9	69,2	4	5,2	13	14,4
<i>M.tb</i> positive	4	30,7	70	90,9	74	82,2
Positive for other mycobacterium	0	0	1	1,3	1	1,1
Not done	0	0	2	2,6	2	2,2
AFB positive						
Pulmonary	1	100	28	77,7	29	78,3
Pulmonary + Extrapulmonary	0	0	3	8,3	3	8,1
Extrapulmonary	0	0	3	8,3	3	8,1
Disseminated	0	0	2	5,5	2	5,4
Drug resistance						
Sensible	2	16,7	61	81,3	63	72,4
MDR**	0	0,0	2	2,7	2	2,3

Monoresistance	2	16,7	6	8	8	9,2
Not done	8	66,7	6	8	14	16,1
Delay diagnostic (days)*** median (IQR)*	59 (16 - 79)		40 (21 - 81)		42 (19 - 81)	

Anexo 10: Diferentes parámetros influyeron en la evolución del PI a lo largo del tiempo en adultos y en niños

PCR

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	9	10	8	53	40	35
		Median (IQR)	4,3 (65,5)	0,33* (21,11)	1,3\$ (2,93)	9,39 (17,05)	3,79* (6,93)	1,05*\$ (3,27)
	Women	n	3	2	2	20	16	16
		Median (IQR)	1,7 (28,16)	3,9 (7,55)	0,17 (0,07)	1,38 (5,34)	0,81* (1,33)	0,35*\$ (0,5)
Age	<18	n	12	12	10	0	0	0
		Median (IQR)	3,3 (46,78)	0,33* (15,35)	0,45* (2,76)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	29	24	19
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	8,4 (10,3)	2,80* (5,81)	0,56 *\$ (1,39)
	41 - 60	n	0	0	0	33	25	25
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	5,37 (9,54)	1,95* (3,69)	0,42*\$ (0,85)
	> 60	n	0	0	0	11	7	7
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	16 (29,44)	2,05 (73,17)	8,6 (16,63)
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	45	37	32
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	2,3 (11,3)	1,03* (6,1)	3,38*\$ (1,39)
	Ex-smoker	n	0	0	0	10	8	8
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	27,11 (30,33)	7,62 (54,05)	1,71* (9,69)
	Active smoker	n	0	0	0	30	23	21
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	8,1 (12,64)	2,49* (5,37)	0,82*\$ (3,19)
Alcohol intake	Never	n	0	0	0	55	45	41
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	4,3 (10,54)	1,03* (8,01)	0,56*\$ (1,8)
	Sometimes	n	0	0	0	27	19	19
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	13,97 (28,23)	2,49* (6,21)	0,51*\$ (3,25)
Country of origin	Out of Spain	n	2	2	2	42	32	31
		Median (IQR)	85,54 (160,92)	4,96 (9,68)	1,48* (2,84)	5,71 (14,35)	2,22* (6,59)	0,84*\$ (3,27)
	Spain	n	10	10	8	30	23	19
		Median (IQR)	2 (28,05)	0,33 (21,11)	0,45 (2,53)	8,73 (15)	2,05* (5,37)	0,42*\$ (1,25)
Comorbidities	No	n	7	6	5	37	32	30
		Median (IQR)	0,9 (4,06)	2,23 (0,28)	0,14 (0,17)	5,37 (9,72)	1,19* (4,28)	0,38*\$ (1,18)
	Yes	n	1	1	0	24	15	16
		Median (IQR)	2,3 (0)	0,2 (0)	- (-)	7,6 (20,51)	2,1* (9,75)	0,67*\$ (1,16)

		n	12	12	10	67	51	50
Previous exposure to TB drugs	No	Median (IQR)	3,3 (46,78)	0,33* (15,35)	0,45* (2,76)	7,41 (14,5)	2,05* (6,69)	0,54*\$ (1,6)
	Yes	n	0	0	0	5	4	1
		Median (IQR)	- (-)	- (-)	- (-)	2 (9,92)	3,68 (4,08)	2,37 (0)
Tuberculin history	Negative	n	1	1	0	3	3	2
		Median (IQR)	2,3 (0)	0,2 (1,9)	- (-)	0,65 (1,9)	0,64 (0,87)	0,09 (0,11)
	Positive	n	8	8	7	13	12	8
		Median (IQR)	16,35 (77,4)	8,74 (10,3)	2* (3,1)	8,7 (10,3)	3,02* (5,37)	0,23*\$ (4,46)
	Never done	n	3	3	3	51	38	39
		Median (IQR)	0,35 (4,84)	0,12 (15,08)	0,13 (0,81)	7,41 (15,08)	2,08* (6,11)	0,7*\$ (1,29)
Type of diagnosis	Clinical	n	9	8	6	11	10	10
		Median (IQR)	2,3 (27,5)	4,04 (21,95)	0,45* (2,7)	1,47 (14,9)	0,57* (2,39)	0,4* (0,56)
	Microbiological	n	3	4	4	60	44	40
		Median (IQR)	5,08 (90,65)	0,23 (10,63)	1,07 (5,33)	8,1 (14,62)	2,05* (5,88)	0,76*\$ (3,31)
Type of TB	Pulmonary	n	7	6	5	43	34	30
		Median (IQR)	1,7 (66,16)	5,1 (34,3)	0,6 (2,6)	6,04 (14,49)	1,34* (3,29)	0,69*\$ (1,12)
	Extrapulmonary + pulmonary	n	2	2	2	9	5	7
		Median (IQR)	14,38 (28,05)	3,97 (7,4)	0,17 (0,06)	16,4 (17,5)	13 (45,65)	5,82 (11,12)
	Extrapulmonary	n	2	3	2	18	14	13
		Median (IQR)	46,65 (88,7)	0,2 (21,1)	5,43 (6,86)	1,32 (8,54)	1,05* (6,55)	0,25*\$ (1,62)
	Disseminated	n	1	1	1	3	3	1
		Median (IQR)	5,08 (0)	0,12 (0)	0,06 (0)	10,92 (118,26)	6,2 (9,25)	0,7 (0)
Culture	Negative	n	8	7	5	4	3	3
		Median (IQR)	2 (15,78)	0,4 (9,6)	0,3 (0,4)	0,8 (3,02)	0,34 (0,49)	0,26 (1,64)
	Positive	n	4	5	5	64	50	47
		Median (IQR)	35,74 (75,99)	0,27 (21,11)	2 (3,26)	7,61 (14,53)	2,30* (6,18)	0,7*\$ (3,29)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	3	55	44	41
		Median (IQR)	5,08 (66,05)	0,27 (34,38)	0,14 (3,34)	7,8 (14,56)	2* (5,63)	0,82*\$ (2,12)
	MDR or mono-resistant	n	1	2	2	7	4	4
		Median (IQR)	91 (0)	10,75 (21,11)	5,43 (6,87)	8,76 (14,29)	6,35 (5,66)	0,31 (1,79)
AFB	Negative	n	11	11	9	30	23	21
		Median (IQR)	2,3 (28,05)	0,27 (9,6)	0,3* (1,86)	1,39 (8,54)	0,8 (4,95)	0,41\$ (2,17)
	Positive	n	1	1	1	34	25	25
		Median (IQR)	64,4 (0)	34,5 (0)	3,4 (0)	8,28 (12,04)	2,05* (3,22)	0,42*\$ (0,84)
BMI	Underweight	n	2	2	2	8	4	7
		Median (IQR)	45,6 (90,8)	10,75 (21,11)	4,58 (8,57)	6,05 (52,4)	2,23 (5,4)	0,82* (1,27)
	Normal	n	6	6	4	34	30	28

		Median (IQR)	2 (3,4)	0,33 (7,47)	0,4 (1,13)	6,84 (10,39)	2,08* (6,11)	0,63*\$ (2,19)
	Overweight	n	2	2	2	17	12	12
		Median (IQR)	83,12 (165,76)	4,96 (9,68)	1,52 (2,77)	5,37 (11,11)	0,54 (2,49)	0,29 (0,95)
Symptoms	No	n	2	2	2	10	8	6
		Median (IQR)	2,25 (4,1)	17,35 (34,3)	0,45 (0,3)	6,22 (29,14)	2,44 (8,16)	0,46\$ (11,25)
	Yes	n	10	10	8	63	48	45
		Median (IQR)	3,69 (65,5)	0,33* (9,6)	1,1* (3,01)	7,41 (13,96)	2,05* (5,99)	0,56*\$ (1,56)
Chest pain	No	n	10	9	7	37	33	29
		Median (IQR)	25 (41)	13 (14)	7* (20)	53 (64)	42 (98,61)	44,7*\$ (44)
	Yes	n	1	1	2	17	16	13
		Median (IQR)	35 (0)	3 (0)	2 (0)	71 (40)	45,3* (70,5)	19*\$ (20)
Productive cough	No	n	8	7	8	25	20	20
		Median (IQR)	25 (45,5)	6 (45,05)	2* (5)	36 (54)	29,65 (71,56)	21*\$ (39,74)
	Yes	n	4	4	3	29	30	22
		Median (IQR)	39 (19,5)	16,5 (12,5)	12 (20)	72 (54)	55,5* (90)	45,59*\$ (39,9)
Haemoptysis	No	n	12	11	10	45	40	36
		Median (IQR)	32,5 (32)	13 (19)	2* (5)	56 (63)	43,5* (80,47)	28,29*\$ (42,68)
	Yes	n	0	0	0	6	9	5
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	47,5 (104)	58 (89,61)	46,48 (15)
Night Sweats	No	n	11	11	9	33	29	24
		Median (IQR)	30 (41)	9,5 (15)	2* (5)	43 (59)	41 (94,2)	23,79*\$ (38,24)
	Yes	n	1	1	1	19	20	17
		Median (IQR)	43 (0)	24 (0)	2 (0)	72 (46)	48,5* (66,47)	46,48* (40)
Shortness of breath	No	n	9	8	7	41	37	33
		Median (IQR)	20 (25)	9,5 (26,02)	2 (5)	68 (64)	42* (76,94)	44,7*\$ (42)
	Yes	n	2	2	2	13	12	9
		Median (IQR)	43 (16)	11,5 (17)	12 (20)	50 (37)	63,5 (88,5)	20*\$ (7)
Constitutional syndrome	No	n	6	6	5	29	25	20
		Median (IQR)	32,5 (31)	13 (43,05)	7 (20)	42 (54)	33,3 (63,2)	28,5*\$ (33,23)
	Yes	n	6	5	5	25	24	22
		Median (IQR)	27,5 (40)	13 (9)	2 (0)	79 (65)	68,32* (87)	32,92*\$ (40,55)
Feverish feeling	No	n	10	10	7	27	22	19
		Median (IQR)	32,5 (31)	14 (18)	7* (20)	36 (52)	37,15 (103,2)	25*\$ (10,97)
	Yes	n	2	1	3	35	30	27
		Median (IQR)	18,5 (33)	3 (0)	2 (0)	8,7 (14,02)	2* (4,4)	0,82*\$ (1,13)
Lymphadenopathy	No	n	9	8	6	46	45	36
		Median (IQR)	30 (15)	9,5 (12)	2\$ (5)	70 (57)	52* (84)	32,92*\$ (37,51)
	Yes	n	2	2	3	8	5	7
		Median (IQR)	35,5 (67)	25,52 (45,05)	7 (20,39)	29,5 (47)	16,39 (28,04)	9 (54,21)

VSG

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Basal	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	10	9	8	39	36	28
		Median (IQR)	25 (33)	13 (19)	2\$ (5)	50 (76)	43,8 (106,57)	26,39*\$ (38,71)
	Women	n	2	2	2	16	15	15
		Median (IQR)	43 (16)	13 (14)	12 (20)	70,5 (45,5)	45* (30,7)	33,83* (40,56)
Age	<18	n	12	11	10	0	0	0
		Median (IQR)	32,5 (32)	13 (19)	2* (5)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	19	21	13
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	47 (75)	33,30* (67,63)	28*\$ (25)
	41 – 60	n	0	0	0	28	28	25
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	70,5 (66,5)	57 (92)	32*\$ (42)
> 60	n	0	0	0	8	5	5	
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	42,5 (45,5)	45 (10)	39 (35,7)	
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	35	33	28
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	42 (60)	20* (46)	16,23*\$ (45,46)
	Ex-smoker	n	0	0	0	5	4	5
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	48 (31)	22 (38,5)	20 (4)
	Active smoker	n	0	0	0	27	25	20
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	72 (84)	75* (79)	32,91*\$ (47,5)
Alcohol intake	No	n	0	0	0	45	40	38
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	53 (52)	27* (53,1)	21,5*\$ (47)
	Yes	n	0	0	0	20	19	15
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	59 (61)	79 (81,7)	32*\$ (32)
Country of origin	Out of Spain	n	3	2	2	28	28	25
		Median (IQR)	35 (94)	9 (12)	4,5 (5)	55,5 (59,5)	38,22* (68,64)	32* (40)
	Spain	n	9	9	8	26	22	17
		Median (IQR)	30 (23)	13 (18)	2* (12,5)	68,5 (64)	54,5 (85)	32*\$ (33)
Comorbidities	Yes	n	8	7	5	28	29	28
		Median (IQR)	32,5 (40)	15 (42,04)	7* (20)	71,5 (78)	41* (84)	36,42*\$ (40,73)
	No	n	1	1	0	19	15	13
		Median (IQR)	3 (0)	6 (0)	. (.)	68 (54)	75 (76)	20*\$ (32,7)
Previous exposure to TB drugs	No	n	12	11	10	51	46	43
		Median (IQR)	32,5 (32)	13 (19)	2* (5)	68 (67)	52,5* (85)	32*\$ (42)
	Yes	n	0	0	0	4	4	0

		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	26 (51,5)	4 (22,5)	. (.)
Tuberculin history	Negative	n	2	1	0	3	3	2
		Median (IQR)	6,5 (7)	6 (0)	. (.)	9 (116)	11,8 (115)	39,01 (63,98)
	Positive	n	7	7	7	9	10	7
		Median (IQR)	30 (15)	6 (21)	2 (0)	27 (50)	14,93 (40)	12 (47,21)
	Never done	n	3	3	3	39	34	32
		Median (IQR)	69 (53)	20 (33,05)	22 (15,39)	71 (61)	61* (79)	32*\$ (37,51)
Type of diagnosis	Clinical	n	9	8	6	9	9	9
		Median (IQR)	30 (15)	9,5 (16,5)	2* (0)	78 (65)	39,84* (38)	28*\$ (42)
	Microbiological	n	3	3	4	46	42	34
		Median (IQR)	69 (102)	15 (45,05)	7 (10,2)	54,5 (55)	45,3 (95,2)	32* (37,48)
Type of TB	Pulmonary	n	8	7	5	34	33	25
		Median (IQR)	32,5 (19)	13 (19)	2* (0)	68,5 (78)	52* (87)	44,7*\$ (39)
	ExtraP + pulmonary	n	1	1	2	3	3	4
		Median (IQR)	69 (0)	48,05 (0)	12,2 (20,39)	72 (37)	107 (42,37)	20,5 (11,89)
	Extrapulmonary	n	2	2	2	15	12	13
		Median (IQR)	2,5 (1)	4,5 (3)	4,5 (5)	47 (51)	34,96 (39,97)	20* (45,94)
	Disseminated	n	1	1	1	3	3	1
		Median (IQR)	104 (0)	15 (0)	7 (0)	32 (71)	45 (111)	72 (0)
Culture	Negative	n	8	7	5	4	3	3
		Median (IQR)	25 (20)	6 (15)	2 (0)	63 (29)	36,61 (17,84)	52,96 (52)
	Positive	n	4	4	5	48	45	39
		Median (IQR)	56 (64)	19,5 (27,02)	7 (5)	68,5 (72)	53 (88)	32*\$ (42)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	3	40	40	34
		Median (IQR)	69 (61)	24 (33,05)	7 (20,39)	63 (61,5)	48,8 (81,97)	32,92*\$ (41)
	MDR or MonoR	n	1	1	2	7	4	4
		Median (IQR)	2 (0)	3 (0)	4,5 (5)	68 (109)	120 (57,75)	18,5 (38,22)
AFB	Negative	n	11	10	9	25	21	18
		Median (IQR)	30 (41)	9,5 (15)	2* (5)	47 (51)	26* (34)	24,39*\$ (39,94)
	Positive	n	1	1	1	27	26	23
		Median (IQR)	43 (0)	24 (0)	2 (0)	85 (70)	89,33 (75)	45*\$ (42)
BMI	Underweighth	n	2	1	2	6	4	5
		Median (IQR)	11 (18)	5 (0)	2 (0)	114 (24)	107,47 (58,53)	70* (48)
	Normal	n	6	6	4	28	28	24
		Median (IQR)	25 (25)	9,5 (42,05)	4,5 (12,7)	70 (63)	57,5 (64,68)	29,89*\$ (30,24)
	Overweight	n	2	2	2	13	11	13
		Median (IQR)	43 (16)	11,5 (17)	12 (20)	55 (42)	39,84 (85)	28 (40,97)
Symptoms	No	n	3	2	2	9	7	5

		Median (IQR)	20 (20)	36 (62)	2 (0)	32 (29)	19 (36)	32 (36,48)
	Yes	n	9	9	8	46	44	38
		Median (IQR)	35 (31)	13* (14)	4,5* (12,5)	71 (62)	52,5* (84,5)	30* (42)
Chest pain	No	n	10	9	7	37	33	29
		Median (IQR)	25 (41)	13 (14)	7* (20)	53 (64)	42 (98,61)	44,7* (44)
	Yes	n	1	1	2	17	16	13
		Median (IQR)	35 (0)	3 (0)	2 (0)	71 (40)	45,3* (70,5)	19* (20)
Productive cough	No	n	8	7	8	25	20	20
		Median (IQR)	25 (45,5)	6 (45,05)	2* (5)	36 (54)	29,65 (71,56)	21* (39,74)
	Yes	n	4	4	3	29	30	22
		Median (IQR)	39 (19,5)	16,5 (12,5)	12 (20)	72 (54)	55,5* (90)	45,59* (39,9)
Haemoptysis	No	n	12	11	10	45	40	36
		Median (IQR)	32,5 (32)	13 (19)	2* (5)	56 (63)	43,5* (80,47)	28,29* (42,68)
	Yes	n	0	0	0	6	9	5
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	47,5 (104)	58 (89,61)	46,48 (15)
Night Sweats	No	n	11	10	9	33	29	24
		Median (IQR)	30 (41)	9,5 (15)	2* (5)	43 (59)	41 (94,2)	23,79* (38,24)
	Yes	n	1	1	1	19	20	17
		Median (IQR)	43 (0)	24 (0)	2 (0)	72 (46)	48,5* (66,47)	46,48* (40)
Shortness of breath	No	n	9	8	7	41	37	33
		Median (IQR)	20 (25)	9,5 (26,02)	2 (5)	68 (64)	42* (76,94)	44,7* (42)
	Yes	n	2	2	2	13	12	9
		Median (IQR)	43 (16)	11,5 (17)	12 (20)	50 (37)	63,5 (88,5)	20* (7)
Constitutional syndrome	No	n	6	6	5	29	25	20
		Median (IQR)	32,5 (31)	13 (43,05)	7 (20)	42 (54)	33,3 (63,2)	28,5* (33,23)
	Yes	n	6	5	5	25	24	22
		Median (IQR)	27,5 (40)	13 (9)	2 (0)	79 (65)	68,32* (87)	32,92* (40,55)
Feverish feeling	No	n	10	10	7	27	22	19
		Median (IQR)	32,5 (31)	14 (18)	7* (20)	36 (52)	37,15 (103,2)	25* (10,97)
	Yes	n	2	1	3	27	28	23
		Median (IQR)	18,5 (33)	3 (0)	2 (0)	79 (64)	55,5* (73,47)	45* (40,55)
Lymphadenopathy	No	n	9	8	6	46	45	36
		Median (IQR)	30 (15)	9,5 (12)	2 (5)	70 (57)	52* (84)	32,92* (37,51)
	Yes	n	2	2	3	8	5	7
		Median (IQR)	35,5 (67)	25,52 (45,05)	7 (20,39)	29,5 (47)	16,39 (28,04)	9 (54,21)

RNL

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	10	10	8	56	48	39
		Median (IQR)	2,26 (3)	1,58 (1,74)	1,02* (1,46)	3,43 (2,56)	2,79* (2,28)	2,29*\$ (0,8)
	Women	n	3	3	2	21	20	19
		Median (IQR)	2,34 (1,7)	1,46 (0,61)	0,77 (0,3)	3,21 (1,23)	2,59 (0,84)	1,91*\$ (0,91)
Age	<18	n	13	13	10	0	0	0
		Median (IQR)	2,34 (1,48)	1,46* (1,97)	0,93* (0,36)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	30	26	20
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	2,98 (1,92)	2,26* (1,76)	1,92*\$ (0,98)
	41 - 60	n	0	0	0	33	30	28
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,91 (2,72)	2,80* (1,22)	2,23*\$ (0,82)	
	> 60	n	0	0	0	15	13	11
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,21 (1,67)	2,93 (2,37)	2,01* (2,15)
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	47	44	33
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	2,86 (2,9)	2,20* (1,76)	1,85*\$ (1,31)
	Ex-smoker	n	0	0	0	10	9	8
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,69 (3,64)	3,34 (2,25)	2,35*\$ (2,02)	
	Active smoker	n	0	0	0	33	28	27
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,38 (2,09)	2,71* (1,08)	2,05*\$ (0,85)
Alcohol intake	No	n	0	0	0	58	53	48
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	2,86 (2,58)	2,23* (1,34)	1,88*\$ (1,18)
	Yes	n	0	0	0	28	24	20
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,96 (3,84)	2,97* (2,29)	2,43*\$ (1,34)
Country of origin	Out of Spain	n	3	2	2	44	39	33
		Median (IQR)	2,58 (4,68)	1,89 (1,63)	2,48 (2,72)	3,1 (2,51)	2,62* (1,65)	1,94*\$ (0,94)
	Spain	n	10	11	8	33	29	25
		Median (IQR)	2,11 (1,54)	1,46* (1,24)	0,92*\$ (0,29)	3,64 (2,37)	2,71* (2,25)	2,35*\$ (0,89)
Comorbidities	Yes	n	1	1	0	28	23	22
		Median (IQR)	5,03 (0)	1,28 (0)	. (.)	3,08 (2,35)	2,76 (1,34)	2,40*\$ (0,8)
	No	n	8	7	5	38	34	32
		Median (IQR)	1,62 (0,99)	0,97* (0,58)	0,92* (0,07)	3,56 (2,49)	2,74* (1,27)	1,88*\$ (0,86)
Previous exposure to TB drugs	Yes	n	0	0	0	7	5	2
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	1,94 (1)	1,82 (0,85)	2,05 (1,67)
	No	n	13	13	10	70	63	57
		Median (IQR)	2,34 (1,48)	1,46* (1,2)	0,93* (0,36)	3,58 (2,49)	2,76* (1,39)	2,01*\$ (0,95)
Tuberculin history	Negative	n	2	1	0	3	3	2

		Median (IQR)	3,48 (3,09)	1,28 (0)	. (.)	2,84 (1,98)	2,19 (2,25)	1,5 (0,9)
	Positive	n	8	9	7	14	13	9
		Median (IQR)	2,51 (1,99)	1,88 (1,24)	0,92* (2,77)	2,33 (1,6)	2,04 (1,46)	1,6 (0,89)
	Never done	n	3	3	3	55	49	46
		Median (IQR)	1,32 (1,61)	0,92 (0,19)	0,93 (0,2)	3,74 (3,22)	2,71* (2,21)	2,22*\$ (0,84)
Type of diagnosis	Clinical	n	10	9	6	11	10	10
		Median (IQR)	2,14 (3)	1,46 (0,91)	0,92* (0,51)	3,11 (3,82)	2,92 (2,18)	2,17*\$ (0,9)
	Microbiological	n	3	4	4	65	57	48
		Median (IQR)	2,58 (1,54)	1,62 (2,01)	1,02 (1,38)	3,38 (2,4)	2,64* (1,29)	2,00*\$ (0,97)
Type of TB	Pulmonary	n	8	7	5	48	43	35
		Median (IQR)	1,9 (2,18)	1,46 (1,82)	0,92* (0,36)	3,5 (2,55)	2,66* (1,18)	2,00*\$ (0,83)
	ExtraP + pulmonary	n	2	2	2	10	8	8
		Median (IQR)	2 (1,35)	1,21 (0,57)	0,78 (0,3)	3,84 (2,8)	2,97 (1,91)	2,13\$ (1,59)
	Extrapulmonary	n	2	3	2	17	15	14
		Median (IQR)	3,94 (2,17)	2,17 (2,58)	2,21 (2,56)	2,59 (1,03)	2,18 (1,84)	1,96*\$ (1,22)
Disseminated	n	1	1	1	3	3	2	
		Median (IQR)	2,58 (0)	1,08 (0)	1,12 (0)	4,14 (1,83)	5,59 (3,92)	2,75 (2,27)
Culture	Negative	n	9	8	5	4	3	4
		Median (IQR)	1,93 (1,3)	1,37* (0,76)	0,86* (0,21)	2,03 (3,16)	3,06 (2,92)	1,82 (2,02)
	Positive	n	4	5	5	69	63	54
		Median (IQR)	2,72 (1,66)	2,17 (2,78)	1,12 (0,3)	3,48 (2,5)	2,71* (1,42)	2,03*\$ (0,96)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	3	60	56	48
		Median (IQR)	2,58 (3,05)	1,08 (4,04)	1,12 (0,3)	3,48 (2,46)	2,63* (1,37)	2,00*\$ (0,97)
	MDR or monoR	n	1	2	2	7	5	4
		Median (IQR)	2,86 (0)	3,01 (1,7)	2,21 (2,56)	3,99 (4,04)	2,93 (0,36)	2,49 (0,42)
AFB	Negative	n	12	12	9	36	32	27
		Median (IQR)	2,14 (1,42)	1,37* (1,08)	0,92* (0,26)	2,65 (2,01)	2,35 (1,63)	2,18* (0,84)
	Positive	n	1	1	1	33	29	27
		Median (IQR)	4,37 (0)	4,96 (0)	1,22 (0)	3,71 (2,31)	2,79* (0,82)	1,95*\$ (0,84)
BMI	Underweigh	n	2	2	2	9	7	8
		Median (IQR)	2,12 (1,48)	1,57 (1,2)	0,891 (0,06)	5,12 (8,11)	2,66* (1,05)	1,94*\$ (0,93)
	Normal	n	7	7	4	35	34	32
		Median (IQR)	1,93 (1,35)	1,46* (0,95)	0,82 (1,54)	3,35 (2,32)	2,78* (1,33)	2,03*\$ (0,71)
	Overweight	n	2	2	2	19	16	16
		Median (IQR)	3,79 (6,63)	1,8 (1,82)	2,38 (2,92)	2,81 (2,25)	2,67 (1,86)	1,96* (1,46)
Symptoms	No	n	3	2	2	10	9	5
		Median (IQR)	1,87 (0,56)	1,42 (0,91)	0,79 (0,45)	4,04 (1,27)	3,19 (1,49)	2,61 (1,81)
	Yes	n	10	11	8	68	60	54

		Median (IQR)	2,63 (3,05)	1,46* (1,79)	1,02 *(1,43)	3,3 (2,6)	2,59* (1,4)	1,97*\$ (0,9)
Chest pain	No	n	10	10	7	51	44	37
		Median (IQR)	1,9 (1,26)	1,18* (0,95)	0,92* (0,26)	3,71 (2,73)	2,64* (1,2)	1,94*\$ (0,88)
	Yes	n	2	2	2	24	22	20
		Median (IQR)	4,64 (3,94)	2,1 (1,21)	2,24 (3,22)	3,04 (1,8)	2,78 (2,24)	2,36*\$ (0,75)
Productive cough	No	n	9	9	8	37	33	28
		Median (IQR)	2,58 (0,99)	1,49* (1,09)	0,93* (1,52)	3,09 (1,94)	2,62 (2,43)	1,96*\$ (1,06)
	Yes	n	4	4	2	40	35	30
		Median (IQR)	1,66 (2,47)	1,17 (2,48)	1,07 (0,3)	3,5 (2,93)	2,76* (1,16)	2,28*\$ (0,96)
Haemoptysis	No	n	13	13	10	61	55	49
		Median (IQR)	2,34 (1,48)	1,46* (1,2)	0,93* (0,36)	3,38 (2,1)	2,79* (2,29)	2,00*\$ (0,97)
	Yes	n	0	0	0	12	11	7
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	3,12 (3,75)	2,23* (1,19)	2,44* (1,09)
Night Sweats	No	n	12	12	9	50	43	34
		Median (IQR)	2,14 (1,42)	1,37* (1,08)	0,92* (0,26)	3,1 (1,93)	2,71* (1,29)	2,11*\$ (0,6)
	Yes	n	1	1	1	24	23	22
		Median (IQR)	4,37 (0)	4,96 (0)	1,22 (0)	3,54 (3,31)	2,57* (2,68)	1,96*\$ (1,29)
Shortness of breath	No	n	10	10	7	60	53	45
		Median (IQR)	2,14 (1,3)	1,37* (0,91)	0,92* (0,41)	3,43 (2,77)	2,71* (2,23)	2,05*\$ (1,05)
	Yes	n	2	2	2	16	14	13
		Median (IQR)	3,79 (5,63)	1,8 (1,82)	2,38 (2,92)	3,42 (2,75)	2,56* (1,3)	2,00*\$ (0,63)
Constitutional syndrome	No	n	6	6	5	38	33	25
		Median (IQR)	1,62 (0,61)	1,22 (0,95)	0,92 (0,07)	2,89 (1,98)	2,51* (1,37)	2,29* (0,68)
	Yes	n	7	7	5	36	33	33
		Median (IQR)	2,86 (2,44)	1,49* (1,63)	1,12* (0,3)	3,87 (2,64)	2,66* (2,14)	1,95*\$ (1,02)
Feverish feeling	No	n	10	10	7	38	32	25
		Median (IQR)	1,9 (1,26)	1,18 (0,95)	0,93* (0,36)	3,02 (1,91)	2,82 (2,32)	2,29*\$ (0,8)
	Yes	n	3	3	3	38	35	33
		Median (IQR)	2,86 (3,94)	2,17 (1,21)	0,92 (3,22)	3,5 (2,29)	2,64* (1,21)	1,95*\$ (0,88)
Lymphadenopathy	No	n	10	9	6	65	58	51
		Median (IQR)	2,14 (1,3)	1,28* (0,52)	0,89* (0,41)	3,64 (2,38)	2,80* (2,07)	2,18*\$ (0,84)
	Yes	n	2	3	3	12	10	8
		Median (IQR)	2,09 (1,54)	2,17 (2,94)	0,93 (2,56)	1,77 (1,6)	1,92 (1,28)	1,37 (1,11)

RML

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	9	9	7	55	49	40
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0,1)	0,2* (0,1)	0,5 (0,5)	0,4-(0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Women	n	3	3	2	23	21	20
		Median (IQR)	0,4(0,4)	0,2(0)	0,1(0,1)	0,3(0,3)	0,3(0,1)	0,3*\$ (0,1)
Age	<18	n	12	12	9	0	0	0
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0,05)	0,2 (0)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	30	27	21
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,4(0,3)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,1)
	41 - 60	n	0	0	0	33	30	28
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,5(0,5)	0,4 (0,2)	0,3*\$ (0,2)
> 60	n	0	0	0	13	13	11	
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,4 (0,5)	0,4(0,5)	0,4 (0,3)	
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	35	32	25
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,4(0,3)	0,3 (0,1)	0,3*\$ (0,1)
	Ex-smoker	n	0	0	0	10	9	8
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,5(0,5)	0,5(0,3)	0,4* (0,2)
	Active smoker	n	0	0	0	32	28	26
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,5(0,3)	0,4 (0,2)	0,3*\$ (0,1)
Alcohol intake	No	n	0	0	0	45	41	39
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,4(0,3)	0,4 (0,1)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	0	0	0	28	24	20
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,5(0,6)	0,4 (0,3)	0,4*\$ (0,2)
Country of origin	Out of Spain	n	3	2	2	44	40	34
		Median (IQR)	0,4(0,4)	0,2(0)	0,3(0,2)	0,3(0,2)	0,3 (0,1)	0,3*\$ (0,1)
	Spain	n	9	10	7	34	30	26
		Median (IQR)	0,3(0,1)	0,2(0,1)	0,2\$ (0,1)	0,5(0,4)	0,4 (0,4)	0,4*\$ (0,2)
Comorbidities	Yes	n	1	1	0	29	24	23
		Median (IQR)	0,4(0)	0,2(0)	. (.)	0,4 (0,3)	0,3 (0,2)	0,3*\$ (0,2)
	No	n	7	6	4	37	34	32
		Median (IQR)	0,2(0,2)	0,2 (0)	0,2 (0)	0,5 (0,4)	0,4 (0,2)	0,3* (0,2)
Previous exposure to TB drugs	Yes	n	0	0	0	7	6	2
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,3 (0,2)	0,3 (0,1)	0,2 (0,4)
	No	n	12	12	9	70	63	58
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2 (0,5)	0,2 (0)	0,5(0,4)	0,4* (0,2)	0,3*\$ (0,2)
Tuberculin history	Negative	n	2	1	0	3	3	2
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0)	. (.)	0,5(0,1)	0,4(0,2)	0,3(0,1)

	Positive	n	8	9	7	14	13	9
		Median (IQR)	0,3(0,15)	0,2(0,1)	0,2* (0,2)	0,3(0,2)	0,3(0,2)	0,3(0,1)
	Never done	n	2	2	2	56	50	47
		Median (IQR)	0,2(0,3)	0,2(0)	0,2(0)	0,5(0,5)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,2)
Type of diagnosis	Clinical	n	10	9	6	12	10	10
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0)	0,2 (0)	0,3(0,5)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Microbiological	n	2	3	3	66	60	50
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0)	0,2(0,2)	0,5(0,3)	0,4 (0,2)	0,3*\$ (0,1)
Type of TB	Pulmonary	n	8	7	5	47	42	34
		Median (IQR)	0,25(0,2)	0,2(0,1)	0,2 (0)	0,5(0,5)	0,3* (0,2)	0,3*\$ (0,1)
	ExtraP + pulmonary	n	1	1	1	10	8	8
		Median (IQR)	0,4(0)	0,2(0)	0,1(0)	0,5(0,4)	0,4(0,3)	0,2*\$ (0,2)
	Extrapulmonary	n	2	3	2	18	17	16
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0,1)	0,2(0,2)	0,3(0,1)	0,4(0,1)	0,3\$(0,1)
	Disseminated	n	1	1	1	3	3	2
		Median (IQR)	0,4(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,5(0,1)	0,6(0,4)	0,4(0)
Culture	Negative	n	9	8	5	4	4	4
		Median (IQR)	0,3(0,1)	0,2 (0)	0,2 (0)	0,3(0,2)	0,4 (0,1)	0,2 (0,3)
	Positive	n	3	4	4	70	63	55
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,25(0,05)	0,2(0,1)	0,4 (0,4)	0,4* (0,1)	0,3*\$ (0,2)
TB-drug resistance	Sensitive	n	2	2	2	60	55	48
		Median (IQR)	0,3(0,1)	0,3(0,2)	0,2(0)	0,5(0,3)	0,3* (0,2)	0,3*\$ (0,22)
	MDR or monoR	n	1	2	2	8	6	5
		Median (IQR)	0,2(0)	0,25(0,1)	0,2(0,2)	0,4(0,6)	0,3(1)	0,4(0,3)
AFB	Negative	n	11	11	8	35	32	26
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2* (0)	0,2 (0,1)	0,4 (0,4)	0,4 (0,1)	0,3*\$ (0,2)
	Positive	n	1	1	1	35	31	29
		Median (IQR)	0,3(0)	0,4(0)	0,2(0)	0,5 (0,4)	0,3 (0,3)	0,3*\$ (0,2)
BMI	Underweighth	n	2	2	2	9	7	8
		Median (IQR)	0,2(0)	0,2(0)	0,15(0,1)	0,6(0,4)	0,4(0,4)	0,3* (0,2)
	Normal	n	6	6	3	35	34	32
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2* (0,1)	0,2(0,2)	0,4(0,3)	0,4 (0,2)	0,3*\$ (0,1)
	Overweight	n	2	2	2	19	17	17
		Median (IQR)	0,3(0,5)	0,2(0)	0,3(0,2)	0,4(0,4)	0,3(0,2)	0,3(0,2)
Symptoms	No	n	3	2	2	11	10	6
		Median (IQR)	0,2(0,1)	0,25(0,1)	0,2(0)	0,4 (0,4)	0,4 (0,3)	0,3 (0,2)
	Yes	n	9	10	7	67	60	54
		Median (IQR)	0,4(0,2)	0,2 (0)	0,2 (0,2)	0,4(0,4)	0,4 (0,2)	0,3*\$ (0,2)
Chest pain	No	n	10	10	7	52	45	38

		Median (IQR)	0,2(0,2)	0,2(0,1)	0,2 (0)	0,4(0,3)	0,3 (0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	2	2	2	23	22	20
		Median (IQR)	0,5(0,2)	0,2(0)	0,2(0,3)	0,5(0,5)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,2)
Productive cough	No	n	8	8	7	38	35	30
		Median (IQR)	0,35(0,2)	0,2* (0,2)	0,2*(0,2)	0,4(0,4)	0,4(0,1)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	4	4	2	39	34	29
		Median (IQR)	0,2(0,25)	0,2(0,2)	0,2(0)	0,5(0,5)	0,4 (0,3)	0,3*\$ (0,2)
Haemoptysis	No	n	12	12	9	61	56	50
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2 (0,15)	0,2(0)	0,4(0,3)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	0	0	0	12	11	7
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	0,5(0,5)	0,3(0,2)	0,3*\$ (0,2)
Night Sweats	No	n	11	11	8	50	44	35
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2* (0)	0,2 (0,1)	0,4(0,3)	0,4(0,1)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	1	1	1	24	23	22
		Median (IQR)	0,3(0)	0,4(0)	0,2(0)	0,5(0,5)	0,4* (0,3)	0,3*\$ (0,2)
Shortness of breath	No	n	10	10	7	60	54	46
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2 (0,1)	0,2*\$ (0,1)	0,4(0,3)	0,4* (0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	2	2	2	16	14	13
		Median (IQR)	0,3(0,5)	0,2(0)	0,3(0,2)	0,5(0,4)	0,4(0,3)	0,3*\$ (0,1)
Constitutional syndrome	No	n	5	5	4	38	34	26
		Median (IQR)	0,2(0,1)	0,2(0,1)	0,2(0,05)	0,3(0,2)	0,3(0,1)	0,3 \$ (0,2)
	Yes	n	7	7	5	36	33	33
		Median (IQR)	0,4(0,2)	0,2(0)	0,2* (0,1)	0,5(0,4)	0,4* (0,3)	0,3*\$ (0,2)
Feverish feeling	No	n	9	9	6	38	33	26
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2(0,1)	0,2 (0)	0,4(0,4)	0,4(0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	3	3	3	38	35	33
		Median (IQR)	0,4(0,4)	0,2(0)	0,1(0,3)	0,5(0,4)	0,4* (0,2)	0,3*\$ (0,2)
Lymphadenopathy	No	n	10	9	6	65	58	51
		Median (IQR)	0,3(0,2)	0,2* (0)	0,2 (0)	0,5(0,4)	0,4* (0,2)	0,3*\$ (0,2)
	Yes	n	1	2	2	12	11	9
		Median (IQR)	0,2(0)	0,25(0,1)	0,2(0,2)	0,2(0,05)	0,3(0,1)	0,3(0,2)

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	4	8	4	25	21	22
		Median (IQR)	69 (52,5)	60,15 (23,19)	54,22 (17,96)	68,33 (17,77)	74,8 (17,99)	66,56\$ (13,49)
	Women	n	1	2	2	12	9	14
		Median (IQR)	56 (0)	54,47 (3,34)	49,45 (5,1)	68,28 (18,48)	66,93 (9,01)	63,8* (10,69)
Age	<18	n	5	10	6	0	0	0
		Median (IQR)	56 (34)	55,22 (14,95)	51,68 (8,29)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	13	11	11
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	73,38 (22,88)	71,27 (31,7)	58,87*\$ (17,06)
	41 - 60	n	0	0	0	20	14	22
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	66,75 (18,49)	73,3 (12,38)	66,16\$ (9,66)
> 60	n	0	0	0	4	5	3	
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	69,95 (8,91)	67,37 (11,61)	64,01 (8,4)	
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	18	24	22
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	4 (20)	64,61 (17,58)	61,46 (12,78)
	Ex-smoker	n	0	0	0	4	2	3
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	51,42 (17,13)	61,99 (15,96)	45,67 (7,99)
	Active smoker	n	0	0	0	20	14	17
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	71,16 (16,68)	76,36 (18,53)	66,68*\$ (12,33)
Alcohol intake	No	n	0	0	0	29	30	30
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	68,23 (23,51)	64,6 (16,89)	59,42*\$ (16,74)
	Yes	n	0	0	0	13	10	12
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	69,56 (15,46)	76,39* (8,14)	67,86\$ (8,11)
Country of origin	Out of Spain	n	1	2	2	22	16	20
		Median (IQR)	86 (0)	63,65 (18,7)	68,05 (21,91)	68,2 (15,83)	67,14 (19,86)	62,90*\$ (15,68)
	Spain	n	4	8	4	14	13	15
		Median (IQR)	54 (37,5)	54,47 (19,69)	50,08 (3,83)	68,28 (19,73)	71,85 (10,06)	66,43 (10,94)
Comorbidities	Yes	n	0	1	0	13	10	10
		Median (IQR)	. (.)	41,56 (0)	. (.)	66,24 (9,6)	69,2 (13,06)	68,62 (9,14)
	No	n	3	5	3	23	17	26
		Median (IQR)	56 (34)	52,8 (2,01)	51,36 (10,19)	68,33 (17,77)	71,27 (19,61)	63,46*\$ (11,25)
Previous exposure to TB drugs	Yes	n	0	0	0	1	0	0
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	66,28 (0)	. (.)	. (.)
	No	n	5	10	6	36	30	36
		Median (IQR)	56 (34)	55,22 (14,95)	51,68 (8,29)	68,33 (18,85)	70,88 (17,94)	64,82*\$ (12,68)
Tuberculin history	Negative	n	0	1	0	2	3	2
		Median (IQR)	. (.)	41,56 (0)	. (.)	63,98 (13,52)	57,36 (17,56)	54,06 (18,51)
	Positive	n	2	6	3	3	3	6

		Median (IQR)	63,5 (71)	66,62 (16,86)	52 (30,2)	88,19 (27,23)	70,49 (32,14)	66,87 (24,9)
	Never done	n	3	3	3	29	22	26
		Median (IQR)	56 (34)	52,8 (2,01)	51,36 (10,19)	68,23 (14,46)	71,56 (12,28)	63,81*\$ (11,38)
Type of diagnosis	Clinical	n	2	6	3	7	6	9
		Median (IQR)	77,5 (43)	54,47 (31,44)	52 (32,1)	66,24 (19,02)	65,07 (11,95)	57,41 (13,23)
	Microbiological	n	3	4	3	30	23	27
		Median (IQR)	52 (58)	60,15 (13,32)	51,36 (8,29)	68,95 (17,98)	74,75 (25,53)	66,43*\$ (13,49)
Type of TB	Pulmonary	n	2	5	2	23	20	23
		Median (IQR)	77,5 (43)	56,14 (20,2)	62,95 (32,1)	68,32 (17,96)	71,56 (19,78)	64,01*\$ (9,92)
	ExtraP + pulmonary	n	1	1	2	1	1	2
		Median (IQR)	52 (0)	52,29 (0)	51,68 (0,64)	44,54 (0)	69,97 (0)	46,49 (14,21)
	Extrapulmonary	n	1	3	1	12	7	10
		Median (IQR)	28 (0)	66 (35,67)	48,8 (0)	69,92 (25,95)	67,91 (15,05)	68,28 (26,95)
	Disseminated	n	1	1	1	1	2	1
		Median (IQR)	86 (0)	54,03 (0)	57,09 (0)	69,56 (0)	85,54 (25,58)	68,9 (0)
Culture	Negative	n	1	5	3	3	2	3
		Median (IQR)	56 (0)	52,8 (14,58)	52 (32,1)	66,28 (28,56)	68,61 (9,2)	55,67 (41,44)
	Positive	n	4	5	3	32	26	32
		Median (IQR)	69 (52,5)	66 (12,93)	51,36 (8,29)	68,33 (17,87)	70,88 (17,94)	66,03*\$ (11,25)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	2	26	23	28
		Median (IQR)	86 (47)	54,3 (46,71)	54,22 (5,73)	68,33 (16,59)	70,49 (20,95)	64,82*\$ (11,25)
	MDR or monoR	n	1	2	1	4	2	3
		Median (IQR)	28 (0)	66,62 (1,23)	48,8 (0)	71,07 (24,72)	78,88 (10,05)	78,88 (29,22)
AFB	Negative	n	4	9	6	13	12	15
		Median (IQR)	54 (31)	54,3 (13,71)	51,68 (8,29)	67,04 (14,7)	65,56 (18,84)	63,61 (12,78)
	Positive	n	1	1	0	22	14	20
		Median (IQR)	99 (0)	99 (0)	. (.)	68,28 (18,55)	71,56 (13,06)	66,03*\$ (11,95)
BMI	Underweigh	n	1	1	1	4	2	4
		Median (IQR)	28 (0)	67,23 (0)	48,8 (0)	76,43 (30,18)	72,87 (31,02)	59,75 (43,33)
	Normal	n	1	5	2	25	21	22
		Median (IQR)	52 (0)	52,29 (14,58)	51,68 (0,64)	69,56 (15,67)	71,85 (11,94)	66,78*\$ (12,48)
	Overweight	n	1	2	2	7	5	10
		Median (IQR)	56 (0)	62,9 (20,2)	62,95 (32,1)	60,23 (9,06)	57,24 (2,46)	62,76 (12,04)
Symptoms	No	n	0	0	0	4	6	4
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	68,3 (21,13)	74,78 (8)	66,26 (12,85)
	Yes	n	5	10	6	33	24	32
		Median (IQR)	56 (34)	55,22 (14,95)	51,68 (8,29)	68,32 (18,55)	69,2 (19,78)	64,82*\$ (13,71)
Chest pain	No	n	4	8	4	25	19	24

		Median (IQR)	54 (31)	53,55 (14,15)	50,08 (6,37)	68,32 (15,83)	74,75 (21,63)	66,16* (12,48)
	Yes	n	0	1	2	12	11	12
		Median (IQR)	. (.)	73 (0)	65,5 (27)	69,12 (23,39)	67,91 (10,92)	68,5 (16,3)
Productive cough	No	n	3	6	5	14	12	16
		Median (IQR)	52 (58)	60,15 (14,95)	52 (5,73)	66,75 (27,96)	72,62 (21,1)	65,02 (16,22)
	Yes	n	2	4	1	23	18	20
		Median (IQR)	77,5 (43)	54,47 (35,57)	46,9 (0)	68,33 (16,59)	69,32 (17,94)	64,82* (11,89)
Haemoptysis	No	n	5	10	6	31	22	29
		Median (IQR)	56 (34)	55,22 (14,95)	51,68 (8,29)	68,23 (15,29)	71,17 (14,76)	64,01* (16,04)
	Yes	n	0	0	0	5	7	6
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	80,73 (17,77)	71,27 (27,69)	66,66\$ (7,32)
Night Sweats	No	n	4	9	6	25	19	22
		Median (IQR)	54 (31)	54,3 (17,71)	51,68 (8,29)	67,04 (18,37)	71,85 (13,06)	66,56* (10,03)
	Yes	n	1	1	0	11	10	13
		Median (IQR)	99 (0)	99 (0)	. (.)	70,74 (23,94)	64,36 (14,93)	64,01 (17,28)
Shortness of breath	No	n	3	7	4	26	22	27
		Median (IQR)	52 (58)	54,3 (24,44)	51,68 (4,46)	67,55 (16,42)	70,23 (20,11)	66,43 (12,84)
	Yes	n	1	2	2	11	8	9
		Median (IQR)	56 (0)	62,9 (20,2)	62,95 (32,1)	71,78 (16,31)	73,96 (21,85)	59,24* (13,33)
Constitutional syndrome	No	n	2	4	2	22	18	19
		Median (IQR)	54 (4)	54,47 (8,53)	49,13 (4,46)	68,94 (16,59)	72,62 (18,62)	66,43* (6,69)
	Yes	n	3	6	4	14	11	16
		Median (IQR)	86 (71)	60,77 (31,44)	54,55 (17,64)	67,34 (25,11)	71,27 (18,27)	62,43\$ (19,12)
Feverish feeling	No	n	4	8	3	17	14	15
		Median (IQR)	71 (38,5)	53,55 (14,15)	51,36 (10,19)	67,04 (19,46)	73,3 (20,95)	66,68 (5,48)
	Yes	n	1	2	3	19	15	21
		Median (IQR)	28 (0)	70,12 (5,77)	52 (30,2)	68,33 (16,52)	67,37 (27,01)	59,6* (18,87)
Lymphadenopathy	No	n	2	6	4	29	25	31
		Median (IQR)	71 (30)	53,55 (14,58)	54,55 (18,6)	68,33 (15,13)	70,49 (16,1)	63,61* (13,23)
	Yes	n	2	3	2	7	4	5
		Median (IQR)	40 (24)	66 (14,95)	50,08 (2,55)	60,23 (24,24)	64,55 (25,58)	68,79 (18,66)

C3

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n	9	10	7	35	33	25
		Median (IQR)	124,1 (35)	131,45 (39,1)	119,4 (41,1)	150 (64)	148* (38,8)	134,09\$ (38,78)
	Women	n	1	2	2	18	15	15
		Median (IQR)	144 (0)	121 (4)	104,25 (37,5)	160,5 (55)	134* (47,67)	125*\$ (24,94)
Age	<18	n	10	12	9	0	0	0
		Median (IQR)	125,05 (36)	126,45 (28,55)	119,4* (25)	- (-)	- (-)	- (-)
	18 - 40	n	0	0	0	18	19	13
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	153 (51)	130* (39,17)	127*\$ (44,78)
	41 - 60	n	0	0	0	29	23	24
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	160 (26)	145* (39,8)	130,55*\$ (27,5)
> 60	n	0	0	0	6	6	3	
	Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	156,5 (101)	161,43 (102,2)	127 (52,34)	
Smoking habit	Never smoked	n	0	0	0	33	32	26
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	143 (53)	133,5* (36,8)	122,02*\$ (29,9)
	Ex-smoker	n	0	0	0	4	5	4
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	158 (28)	122 (15)	122 (15,14)
	Active smoker	n	0	0	0	26	23	19
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	153 (56)	148* (43,87)	135*\$ (42,65)
Alcohol intake	No	n	0	0	0	44	40	35
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	148,5 (56,45)	133* (37,3)	127*\$ (37)
	Yes	n	0	0	0	18	19	14
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	150 (46)	148* (39,8)	128,5*\$ (35)
Country of origin	Out of Spain	n	2	2	2	29	26	24
		Median (IQR)	151 (50)	145,3 (16,6)	123,2 (7,6)	161 (41)	148* (40)	132,54*\$ (41,39)
	Spain	n	8	10	7	23	21	15
		Median (IQR)	120,55 (44,3)	122,86 (25)	103,3 (51,9)	148 (81)	140* (42)	125*\$ (35)
Comorbidities	Yes	n	1	1	0	18	13	12
		Median (IQR)	90,4 (0)	83,5 (0)	. (.)	150 (67)	164 (44,47)	134,55* (32,39)
	No	n	7	7	5	29	29	27
		Median (IQR)	126 (36)	123 (29)	123 (25)	156 (40)	145* (27,21)	126*\$ (37)
Previous exposure to TB drugs	Yes	n	0	0	0	4	3	0
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	120 (60,5)	129 (122)	. (.)
	No	n	10	12	9	49	44	40
		Median (IQR)	125,05 (36)	126,45 (28,55)	119,4* (25)	160 (55)	148* (41)	128,55*\$ (33,48)
Tuberculin history	Negative	n	2	1	0	2	3	2

		Median (IQR)	108,2 (35,6)	83,5 (0)	. (.)	133,5 (45)	121 (50,2)	107,52 (0,96)
	Positive	n	5	8	6	9	8	5
		Median (IQR)	117 (16,1)	126,45 (34,99)	102,65 (28,2)	149 (34)	144,11 (51,26)	130,1* (47)
	Never done	n	3	3	3	38	33	31
		Median (IQR)	144 (33)	133* (18)	127 (24,02)	163,5 (53)	148 (34,22)	127* (27)
Type of diagnosis	Clinical	n	7	8	5	10	9	9
		Median (IQR)	117 (53,6)	121 (43,85)	102 (28,2)	172 (51)	134* (38,22)	125* (15)
	Microbiological	n	3	4	4	43	38	31
		Median (IQR)	143 (51,9)	131,45 (6,69)	135,05 (29,92)	150 (57)	148,5* (43)	130,1* (46,78)
Type of TB	Pulmonary	n	6	32	7	31	4	25
		Median (IQR)	121,5 (36)	149,5 (54,5)	123 (45,6)	145 (42)	110,7* (24,6)	127* (33)
	ExtraP + pulmonary	n	1	3	1	3	2	3
		Median (IQR)	143 (0)	197 (49)	133 (0)	148 (110,52)	116,26 (61,51)	119 (79)
	Extrapulmonary	n	2	15	3	11	2	11
		Median (IQR)	107,25 (33,7)	150 (45)	122,71 (46,4)	130 (41,17)	123,2* (39,8)	134,28* (47)
	Disseminated	n	1	3	1	3	1	1
		Median (IQR)	176 (0)	210 (15)	137 (0)	190 (91)	127 (0)	148 (0)
Culture	Negative	n	6	7	5	4	3	3
		Median (IQR)	112,5 (35,6)	119 (48,6)	102 (28,2)	165,5 (70)	134 (67,76)	134,28 (36)
	Positive	n	4	5	4	46	42	36
		Median (IQR)	149,15 (32,1)	133 (7,1)	135,05 (29,92)	153 (57)	148* (44)	128,55* (36,5)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	2	38	37	31
		Median (IQR)	155,3 (33)	137 (14,1)	137,01 (20,01)	153 (57)	145* (43)	130,1* (36)
	MDR or monoR	n	1	2	2	6	3	4
		Median (IQR)	124,1 (0)	126,31 (7,18)	123,2 (39,08)	147,5 (79)	165 (57,72)	127,55 (59,05)
AFB	Negative	n	9	11	9	22	18	15
		Median (IQR)	124,1 (35)	123 (29)	119,4* (25)	145,5 (50)	131 (28)	130,1* (24)
	Positive	n	1	1	0	28	25	24
		Median (IQR)	155,3 (0)	147,1 (0)	. (.)	166,5 (64,5)	152* (45,87)	124,02* (82,93)
BMI	Underweighth	n	2	5	2	4	2	5
		Median (IQR)	116,05 (16,1)	156 (47)	115,36 (14,72)	127 (60,12)	102,65 (1,3)	119 (27)
	Normal	n	5	29	6	29	4	24
		Median (IQR)	117 (35,6)	150 (46)	126,45 (28)	149 (41,8)	117,15* (56,71)	133,5* (33,87)
	Overweight	n	1	13	2	9	2	11
		Median (IQR)	144 (0)	149 (56)	136,3 (34,6)	134 (39)	121,2 (3,6)	127* (22,28)
Symptoms	No	n	3	2	2	6	7	4
		Median (IQR)	117 (18)	151 (86)	96,6 (10,8)	158,5 (78)	158 (15)	133,52 (14,42)
	Yes	n	7	10	7	47	41	36

		Median (IQR)	143 (64,9)	126,45 (18)	123 (39,8)	156 (61)	136* (43)	127*\$ (40,89)
Chest pain	No	n	9	10	7	35	31	27
		Median (IQR)	124,1 (35)	122,86 (25)	123* (41,1)	150 (46)	148* (33,17)	131*\$ (40)
	Yes	n	0	1	2	17	15	12
		Median (IQR)	. (.)	153,6 (0)	102,45 (33,9)	179 (72)	130* (45)	121,02* (24,64)
Productive cough	No	n	7	8	8	22	17	16
		Median (IQR)	124,1 (35)	131,45 (29,94)	111,35 (38,45)	148,5 (45)	149* (38,17)	132,1* (34\$)
	Yes	n	3	4	1	30	30	23
		Median (IQR)	144 (69,4)	121 (23,05)	123 (0)	158 (64)	138* (38,22)	127*\$ (37)
Haemoptysis	No	n	10	12	9	40	38	32
		Median (IQR)	125,05 (36)	126,45 (28,55)	119,4* (25)	150 (54,5)	146,5* (43)	128,55*\$ (32,98)
	Yes	n	0	0	0	8	8	6
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	133,5 (53)	139 (34)	131,5 (35,73)
Night Sweats	No	n	9	11	9	32	28	22
		Median (IQR)	124,1 (35)	123 (29)	119,4* (25)	148,5 (48)	148,5* (38,9)	130,55*\$ (27)
	Yes	n	1	1	0	18	18	16
		Median (IQR)	155,3 (0)	147,1 (0)	. (.)	161 (64)	133,5* (31,22)	119,52* (26,5)
Shortness of breath	No	n	8	9	7	39	35	30
		Median (IQR)	120,55 (35,3)	123 (25)	103,3 (51,9)	156 (61)	145* (43)	130,55*\$ (35)
	Yes	n	1	2	2	13	11	9
		Median (IQR)	144 (0)	136,3 (34,6)	121,2 (3,6)	150 (52)	149 (42,22)	125*\$ (17)
Constitutional syndrome	No	n	5	6	5	29	24	19
		Median (IQR)	126 (26)	126,45 (14)	123 (41,1)	144 (45)	149* (42)	131*\$ (26,96)
	Yes	n	5	6	4	23	22	20
		Median (IQR)	124,1 (64,9)	129,86 (42,1)	111,35 (28,8)	166 (58)	135* (41,8)	124*\$ (40)
Feverish feeling	No	n	9	10	6	25	20	17
		Median (IQR)	126 (36)	126,45 (29)	125 (41,1)	149 (41)	149 (34,09)	127\$ (17,94)
	Yes	n	1	2	3	27	27	23
		Median (IQR)	124,1 (0)	138,16 (30,88)	103,3 (33,9)	162 (62)	134* (48,67)	134,28\$ (44,78)
Lymphadenopathy	No	n	7	8	6	43	42	34
		Median (IQR)	117 (53,6)	121 (38,8)	110,7 (31,8)	150 (58)	146,5* (39)	127*\$ (33)
	Yes	n	2	3	3	9	5	6
		Median (IQR)	133,55 (18,9)	129,9 (10,28)	143,1 (47,72)	161 (62)	152,22 (57,2)	455,55* (37,7)

C4

			CHILDREN			ADULTS		
			Baseline	FUM2	FUM6	Baseline	FUM2	FUM6
Sex	Men	n Median (IQR)	9 30,7 (23)	10 30,45 (16,7)	7 24,83* (11,43)	35 32,7 (16,4)	33 31,6* (14,6)	25 29,64*^{\$\$} (10,81)
	Women	n Median (IQR)	1 28,2 (0)	2 23,5 (0)	2 16,8 (0)	18 30,75 (8,4)	15 26,4* (6,9)	15 21*^{\$\$} (11,08)
Age	<18	n Median (IQR)	10 29,45 (23)	12 26,85 (14,54)	9 24* (8,1)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)
	18 - 40	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	18 32,95 (12,2)	19 30* (13)	13 27,02* (10,7)
	41 - 60	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	29 32,7 (14,1)	23 30 (17,2)	24 25,77*^{\$\$} (11,75)
	> 60	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	6 31,7 (11,4)	6 27,15* (7,4)	3 25,52 (14,91)
	Never smoked	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	33 31,5 (11)	32 27,9* (11,04)	26 24,91*^{\$\$} (9,58)
Smoking habit	Ex-smoker	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	4 26,9 (22,2)	5 20,3 (15)	4 18,36 (18,81)
	Active smoker	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	26 33,85 (14,1)	23 31 (17,57)	19 30,7*^{\$\$} (18,36)
Alcohol intake	No	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	44 31,8 (14,4)	40 28,68* (12,2)	35 25*^{\$\$} (11,33)
	Yes	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	18 33,85 (16,4)	19 32,57 (15,5)	14 30,29*^{\$\$} (11,9)
Country of origin	Out of Spain	n Median (IQR)	2 34,05 (18,1)	2 33,5 (3,4)	2 26,05 (4,1)	29 34,1 (13,9)	26 30,5* (15,67)	24 26,67*^{\$\$} (11,98)
	Spain	n Median (IQR)	8 29,45 (20,75)	10 23,5 (14,89)	7 23,7* (19,53)	23 32,7 (12,2)	21 25,7* (15,4)	15 24,4*^{\$\$} (11,73)
Comorbidities	Yes	n Median (IQR)	1 14,5 (0)	1 12,5 (0)	0 . (.)	18 33,85 (12,9)	13 30,4* (13,24)	12 32*^{\$\$} (7,96)
	No	n Median (IQR)	7 28,2 (23)	7 24,6 (12,39)	5 23,4* (4)	29 30,5 (16)	29 27,2* (11,6)	27 24,1*^{\$\$} (10,21)
Previous exposure to TB drugs	Yes	n Median (IQR)	0 . (.)	0 . (.)	0 . (.)	4 23 (13,7)	3 28,6 (10)	0 . (.)
	No	n Median (IQR)	10 29,45 (23)	12 26,85 (14,54)	9 24* (8,1)	49 32,9 (12,4)	44 30* (14,75)	40 25,92*^{\$\$} (12,5)
Tuberculin history	Negative	n	2	1	0	2	3	2

		Median (IQR)	19,75 (10,5)	12,5 (0)	. (.)	31,8 (15,2)	34,6 (14)	27,16 (3,28)
	Positive	n	5	8	6	9	8	5
		Median (IQR)	30,7 (18,3)	26,85 (18,3)	22,41 (16,2)	35,2 (15)	33,67* (16,45)	38 (7,35)
	Never done	n	3	3	3	38	33	31
		Median (IQR)	38,1 (14,9)	31,8 (10,99)	24 (8,03)	32,1 (9,6)	28,76* (9,3)	24,4*\$ (10,7)
Type of diagnosis	Clinical	n	7	8	5	10	9	9
		Median (IQR)	25 (15,8)	23,5 (14,85)	20 (11,5)	30,15 (15,5)	24,13 (9,7)	23,4* (4,23)
	Microbiological	n	3	4	4	43	38	31
		Median (IQR)	39,3 (5)	35,59 (13,12)	28,13 (11,2)	32,9 (12,4)	30,7* (13,04)	28,8* (13,31)
Type of TB	Pulmonary	n	6	7	4	32	31	25
		Median (IQR)	26,6 (15,6)	24,6 (14,2)	21,7 (9,8)	29,55 (9,9)	27,2* (10,47)	23,59*\$ (12,5)
	ExtraP + pulmonary	n	1	1	2	3	3	3
		Median (IQR)	38,1 (0)	33,36 (0)	20,82 (21,23)	36 (23,6)	30 (27,89)	21,9 (30,06)
	Extrapulmonary	n	2	3	2	15	11	11
		Median (IQR)	26,9 (24,8)	18,8 (30,65)	32,31 (14,97)	34,4 (17,8)	31* (18,7)	31* (12,48)
	Disseminated	n	1	1	1	3	3	1
		Median (IQR)	43,1 (0)	31,8 (0)	24 (0)	42,4 (22,2)	37 (14)	30,7 (0)
Culture	Negative	n	6	7	5	4	3	3
		Median (IQR)	20,05 (13,3)	22,4 (21,6)	20 (11,5)	33,25 (17,5)	28,76* (28,07)	25,23 (23)
	Positive	n	4	5	4	46	42	36
		Median (IQR)	38,7 (5,45)	31,8 (4,29)	28,13 (11,2)	32,25 (12,4)	29,8 (14,24)	26,67*\$ (12,5)
TB-drug resistance	Sensitive	n	3	3	2	38	37	31
		Median (IQR)	38,1 (9,7)	31,8 (4,29)	27,72 (7,43)	32,35 (12,2)	28,6* (12,5)	27,02*\$ (13,8)
	MDR or monoR	n	1	2	2	6	3	4
		Median (IQR)	39,3 (0)	30,82 (24,65)	32,31 (14,97)	28,85 (21,3)	39,4 (8,46)	29,46 (15,84)
AFB	Negative	n	9	11	9	22	18	15
		Median (IQR)	28,2 (23)	24,6 (16,7)	24* (8,1)	32,1 (14,8)	28,61 (20,2)	31* (17,7)
	Positive	n	1	1	0	28	25	24
		Median (IQR)	33,4 (0)	29,1 (0)	. (.)	32,25 (11,9)	29,6* (9,6)	24,7*\$ (8,84)
BMI	Underweighth	n	2	2	2	5	4	5
		Median (IQR)	27,1 (24,4)	28,37 (29,54)	18,37 (12,93)	31,8 (18)	33,95 (12,37)	28,8 (19,25)
	Normal	n	5	6	4	29	29	24
		Median (IQR)	25 (15,6)	22,8 (14,89)	25,72 (20,52)	33,7 (14,3)	30* (14,6)	28,33*\$ (11,29)
	Overweight	n	1	2	2	13	9	11
		Median (IQR)	28,2 (0)	28,8 (12,8)	25,75 (4,7)	28,6 (10,6)	25,7* (8,3)	25,23* (11,3)
Symptoms	No	n	3	2	2	6	7	4
		Median (IQR)	25 (15,8)	27,25 (27,3)	15,95 (8,1)	37,65 (17,4)	37 (21,1)	30,29 (9,6)
	Yes	n	7	10	7	47	41	36
		Median (IQR)						

		Median (IQR)	33,4 (24,2)	26,85 (12,38)	24,83 (8,03)	32,4 (12,2)	28,76* (10,1)	25,37* (12,5)
Chest pain	No	n	9	10	7	35	31	27
		Median (IQR)	28,2 (23)	23,5 (14,89)	24* (11,43)	30,5 (15,2)	27,2* (12,87)	25* (13,5)
	Yes	n	0	1	2	17	15	12
		Median (IQR)	. (.)	35,2 (0)	19,15 (17,9)	34,8 (7,5)	29,6* (18,4)	28,33* (10,35)
Productive cough	No	n	7	8	8	22	17	16
		Median (IQR)	30,7 (24,4)	32,59 (22)	24,41* (13,82)	30,4 (17,9)	35,57* (18,8)	30,29* (16,39)
	Yes	n	3	4	1	30	30	23
		Median (IQR)	28,2 (18,3)	23,5 (5,15)	23,4 (0)	32,55 (9)	28,68* (9,2)	24,4* (11,6)
Haemoptysis	No	n	10	12	9	40	38	32
		Median (IQR)	29,45 (23)	26,85 (14,54)	24* (8,1)	33,3 (17,3)	30* (14,24)	25,92* (13,3)
	Yes	n	0	0	0	8	8	6
		Median (IQR)	. (.)	. (.)	. (.)	29,75 (5,25)	28,4 (8,07)	26,01 (6,24)
Night Sweats	No	n	9	11	9	32	28	22
		Median (IQR)	28,2 (23)	24,6 (16,7)	24* (8,1)	32,25 (16,8)	29,8* (15,53)	28,45* (11,89)
	Yes	n	1	1	0	18	18	16
		Median (IQR)	33,4 (0)	29,1 (0)	. (.)	33,6 (11,1)	29,5* (10,5)	23,9* (11,84)
Shortness of breath	No	n	8	9	7	39	35	30
		Median (IQR)	27,85 (23,7)	24,6 (14,89)	24* (19,53)	32,9 (15,9)	28,6* (15,4)	27,56* (14,21)
	Yes	n	1	2	2	13	11	9
		Median (IQR)	28,2 (0)	28,8 (12,8)	25,75 (4,7)	31,8 (5,5)	29,6* (7,6)	23,59* (5,12)
Constitutional syndrome	No	n	5	6	5	29	24	19
		Median (IQR)	28,2 (5,7)	23,5 (14,89)	23,4 (11,43)	28,6 (14,8)	30,2* (14,58)	27,02* (13,01)
	Yes	n	5	6	4	23	22	20
		Median (IQR)	33,4 (24,2)	30,45 (14,2)	24,41 (9,36)	34,8 (14,1)	28,53* (14,24)	25,11* (14,06)
Feverish feeling	No	n	9	10	6	25	20	17
		Median (IQR)	28,2 (18,3)	23,5 (13,3)	23,7* (11,43)	32,7 (17,2)	33,54 (16,53)	29,88* (14,91)
	Yes	n	1	2	3	27	27	23
		Median (IQR)	39,3 (0)	39,17 (7,95)	24,83* (17,9)	32,4 (9,3)	28,6* (10)	25* (11,9)
Lymphadenopathy	No	n	7	8	6	43	42	34
		Median (IQR)	25 (15,8)	23,5 (16,2)	21,7 (12,1)	32,4 (12,4)	29,2* (12,87)	24,7* (13,5)
	Yes	n	2	3	3	9	5	6
		Median (IQR)	38,7 (1,2)	33,39 (24,65)	31,43 (14,97)	32,9 (17,8)	38,74* (13,43)	32 (16,5)

Anexo 11: Diferencias en el SGRQ y el Kessler-10 en BL entre grupos

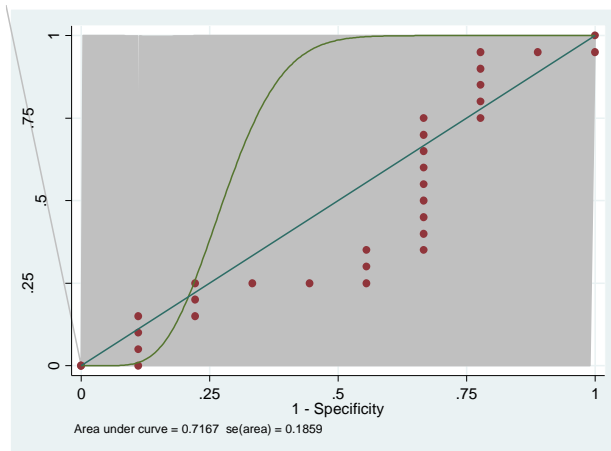
		SGRQ total score			Kesser-10 scale		
		N	Me	pvalue	N	Me	pvalue
Sex	Men	29	14,2	0,2	14	14	1
	Women	9	46,2		46	15,5	
Age	18-40	14	13,05		23	13	-
	41-60	17	49	0,004	23	21	0,02
	>60	7	4,4	0,5	14	11	0,9
Country origen	Spain	18	43,65	0,06	25	20	0,04
	Out Spain	19	12,3		34	12,5	
Smoking	Yes	19	41	0,38	26	17	0,3
	No	18	13,7		33	15	
Alcohol intake	Yes	18	23,55	0,4	25	17	0,8
	No	15	46,2		30	14	
Comorbidities	Yes	7	6,2	0,36	17	10	0,04
	No	31	25,4		43	17	
Phyquiatic	Yes	4	33,3	0,3	6	28,5	0,08
	No	34	23,55		54	14	
C-reactive protein	<5 mg/ml	14	26,2	0,7	21	20	0,4
	>5 mg/ml	19	25,4		30	15,5	
ERS	<20 mm/h	4	10,6	0,2	4	16,5	0,7
	>20 mm/h	22	38,45		32	18,5	
AFB	Positive	21	41	0,3	31	17	0,9
	Negative	16	12,75		23	14	
Culture	Positive	37	21,7	-	57	15	-
	Negative	0	-		0	-	
Symptoms	No	6	5,25	0,02	8	13,5	0,8
	Yes	32	40,95		51	16	
Chest pain	No	28	20,9	0,5	40	14,5	0,8
	Yes	8	47,65		17	20	
Productive cough	No	16	10,6	0,1	22	12,5	0,6
	Yes	22	46,25		36	16,5	
Hemoptisis	No	29	20,1	0,3	42	14,5	0,4
	Yes	8	46,7		13	20	
Night sweets	No	23	21,7	0,7	37	14	0,4
	Yes	15	40,9		19	17	
Shortness breath	No	30	17,15	0,01	44	13,5	0,5
	Yes	7	53		13	23	
Constitutional syndrome	No	20	17,15	0,16	27	15	0,8
	Yes	16	43,6		29	15	
Feverishing feeling	No	21	20,1	0,7	27	19	0,4
	Yes	17	25,4		31	14	

* p-value<0,05 when compared between groups (statistical test: Mann-Whitney test)

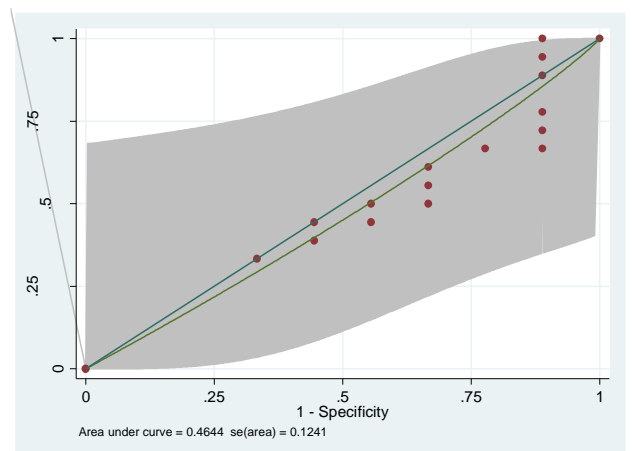
Anexo 12: Curvas ROC

Curvas ROC para discriminar los casos con conversión de cultivos en T2

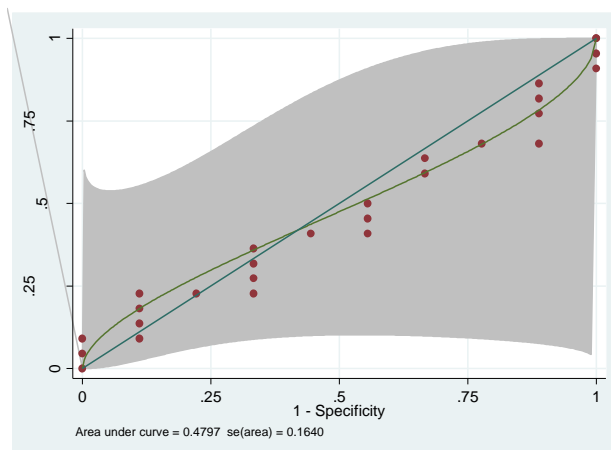
RCP



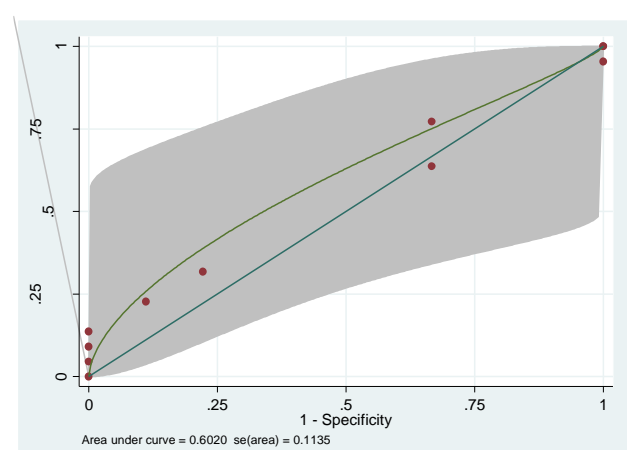
ESR



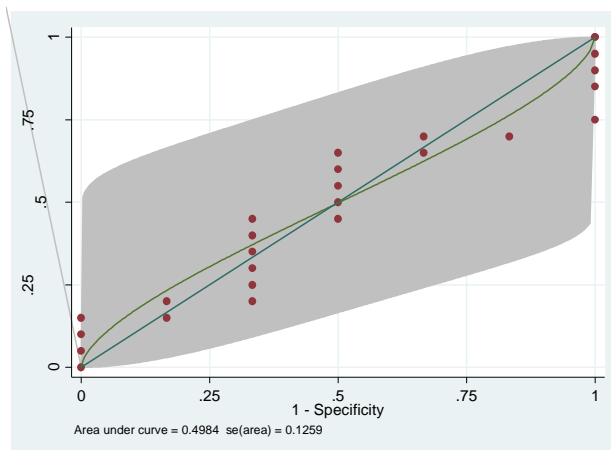
RNL



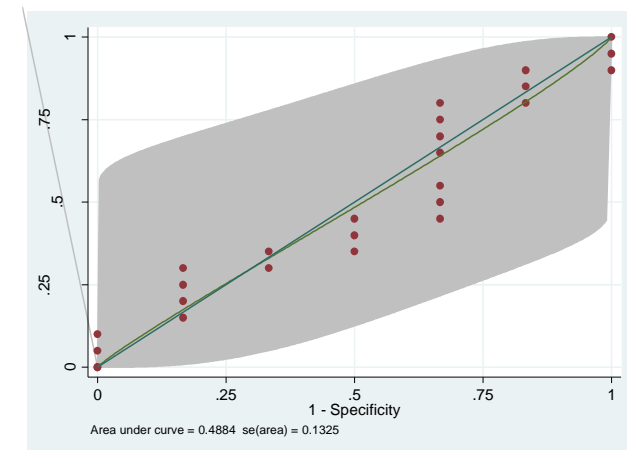
RML



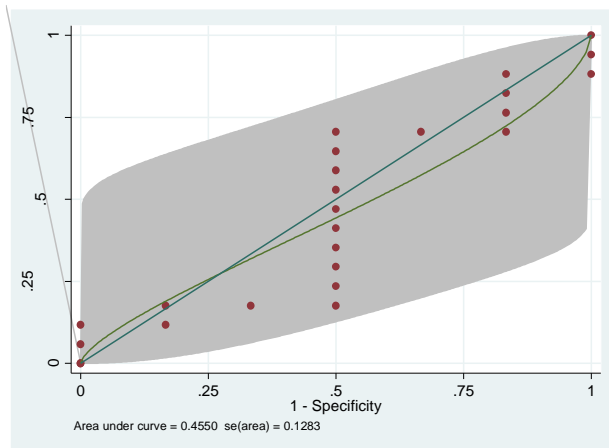
C3



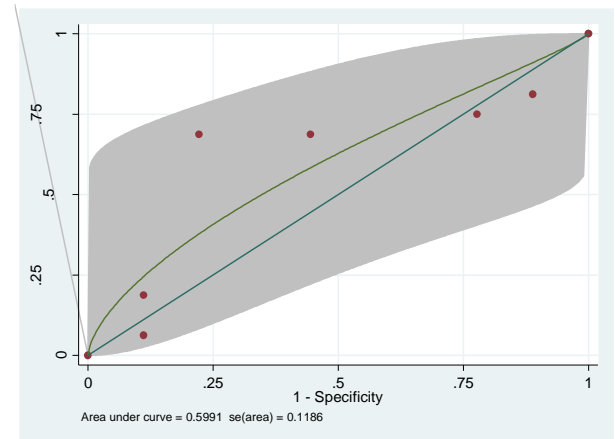
C4



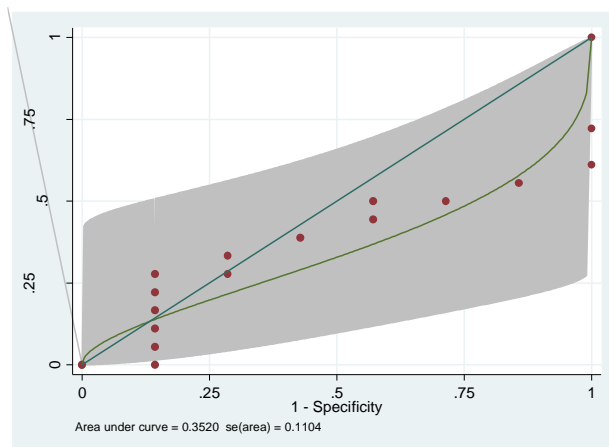
CH50



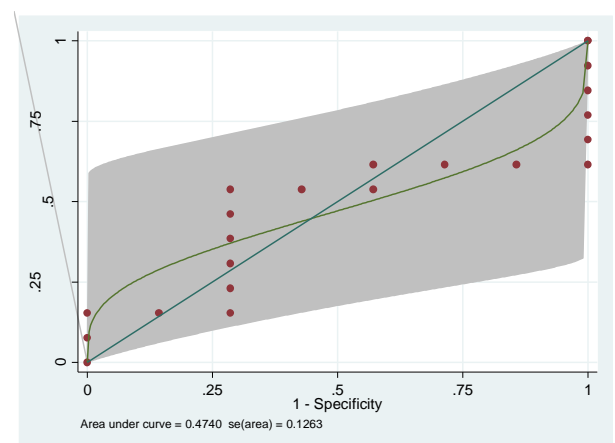
Severidad clínica



Kessler-10

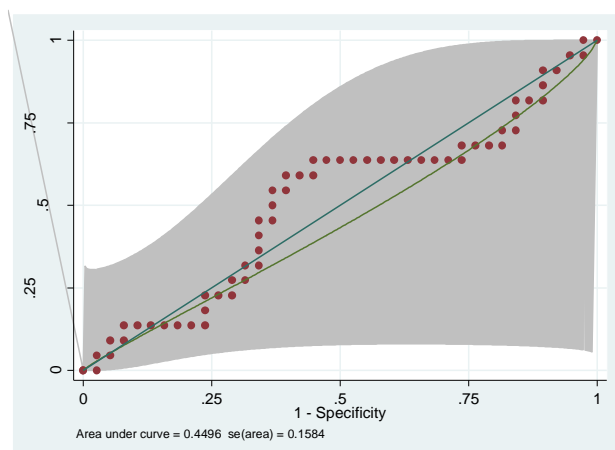


SGRQ

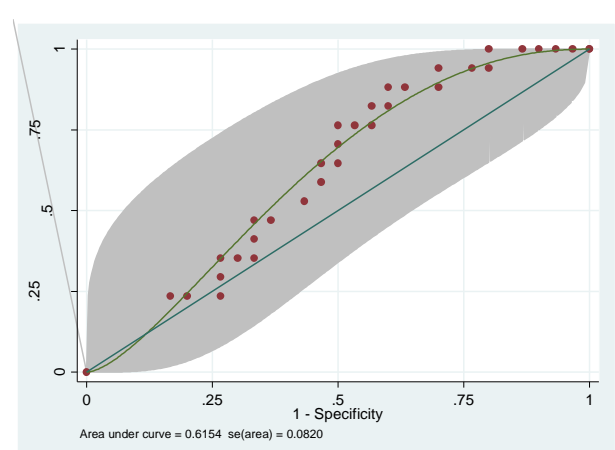


Anexo 13: Curvas ROC para discriminar los casos con síntomas en T2

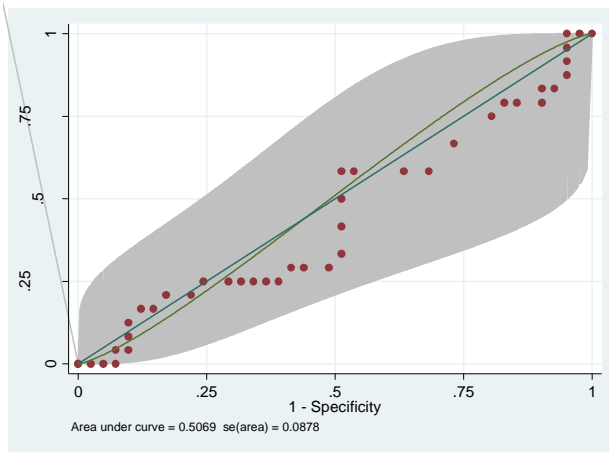
PCR



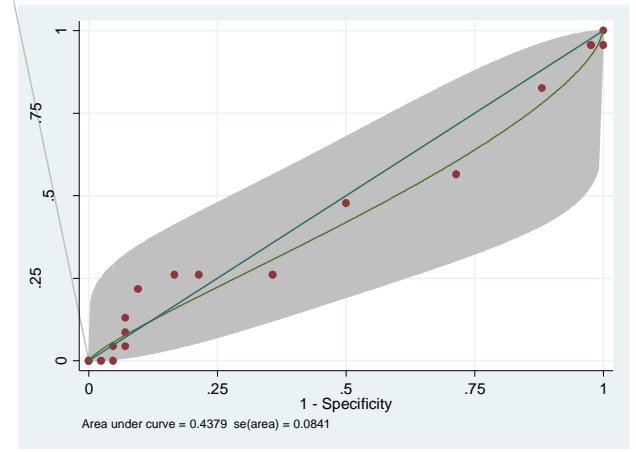
VSG



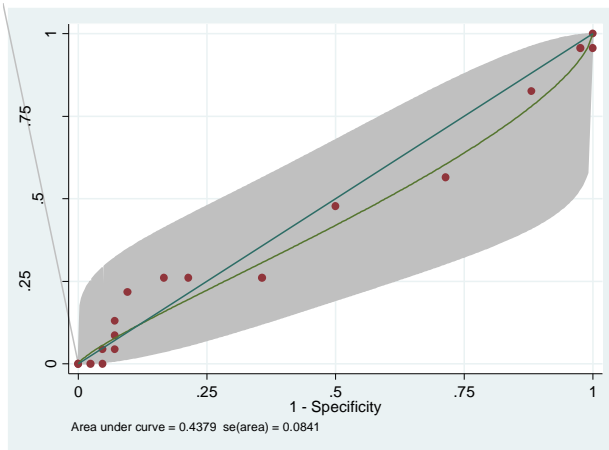
RNL



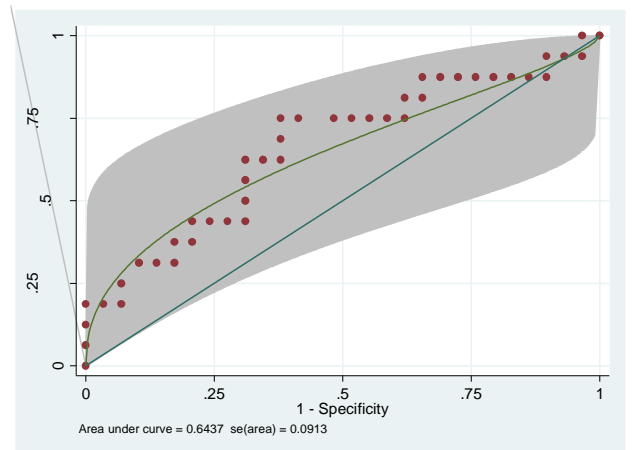
RML



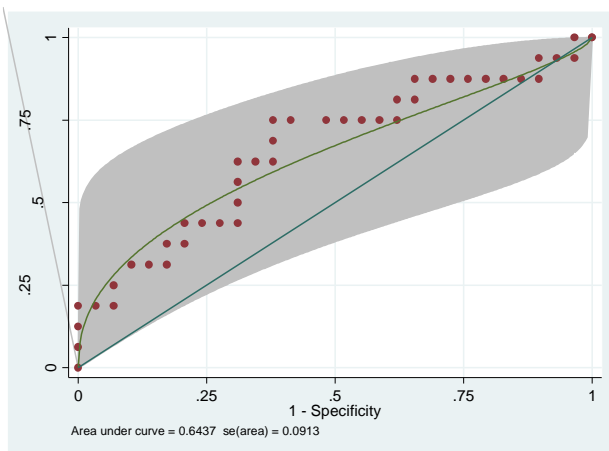
C3



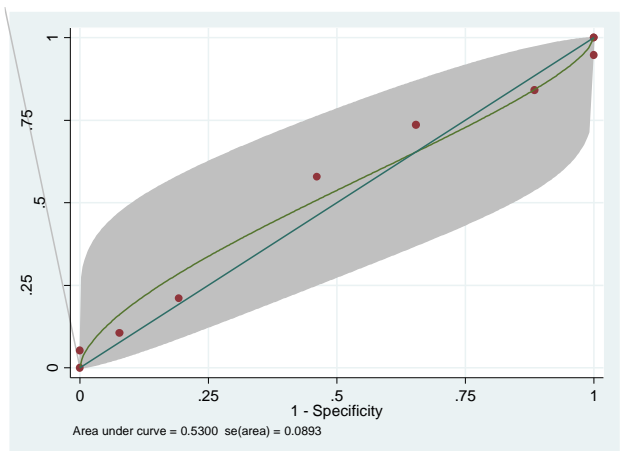
C4



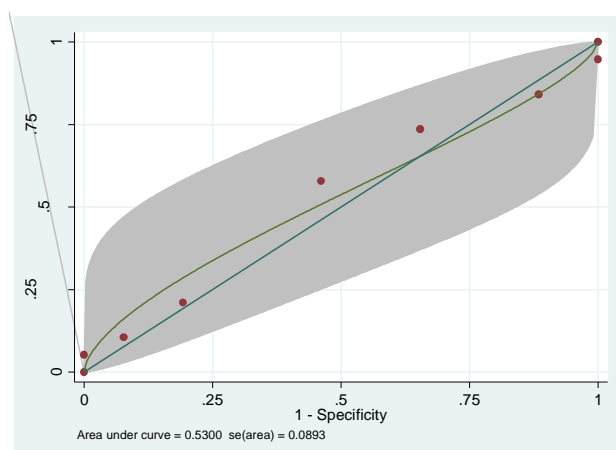
CH50



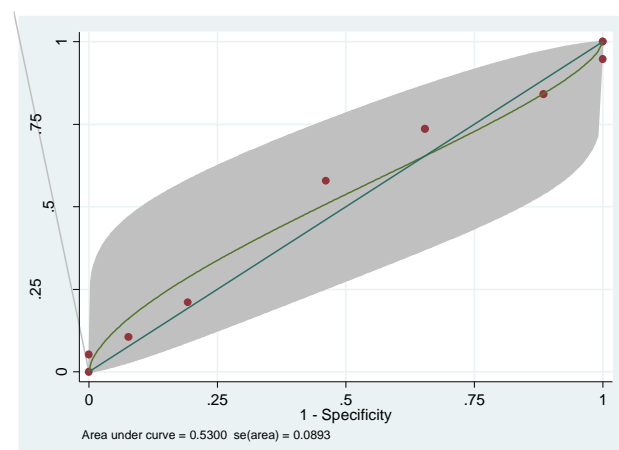
Severidad clínica



Kessler-10



SGRQ



Anexo 14: Características de los casos incluidos en el objetivo 3 (BCN-Q-18)

	Study population (n=65) n (%)
Gender	
Men	46 (70,8)
Women	18 (27,7)
Age (\bar{x}, SD)	47,2 (14,5)
18-40	20 (30,8)
41-60	32 (49,2)
>60	13 (20)
Place of origin	
Europe	34 (52,3)
Latin America	13 (20)
Asia	13 (20)
Africa	5 (7,7)
AFB* at baseline	
Positive	32 (47,7)
Negative	28 (43,1)
Not done	6 (9,2)
Type of tuberculosis	
Pulmonary	40 (61,5)
Extrapulmonary, disseminated, pulmonary and extrapulmonary.	25 (38,5)

*AFB: Acid fast bacilli culture.

Anexo 15: Distribución de las respuestas de la BCN-Q

*Opción de respuesta múltiple

Visita basal

Question	Categories	%
Family status	Single	32,81
	Married	39,06
	Divorced	10,94
	Widowed	1,56
	In couple	15,63
Occupation	Unemployed	45,90
	Housewife	9,84
	Unskilled labour	11,48
	Skilled labour	26,23
	Entrepreneur	0,00
	Middle management	6,56
	Executive	0,00
Where do you live?	Own house/apartment	53,13
	Shared house/apartment	43,75
	Residence	0,00
	Institutionalized	0,00
	Inpatient	1,56
	I am homeless	1,56
Who do you live with?	My family	73,02
	Friends	9,52
	Alone	7,94
	Others	9,52
How many people do you live with in the same house/apartment?	0	11,11
	1	22,22
	2	25,40
	3	17,46
	4	12,70
	5	3,17
	6	1,59
>6	6,35	
Since your last visit have you asked for social assistance or for any other assistance?	Yes	14,06
	No	85,94

If yes, which kind of assistance?	For good	37,50
	For housing	25,00
	For medicines	25,00
	For my children	12,50
Since your family knows your condition, do they financially support you?	Yes, always	29,03
	Sometimes	8,06
	No	35,48
	I do not need it	27,42
Do you have to take care for somebody? *	No	56,92
	Children under 15 years	27,69
	Children over 15 years	7,69
	Parents	9,23
	Siblings	1,54
	Others	6,15
Who provides financially at home?	Only me	41,82
	2 of us	41,82
	>2 of us	16,36
How many times a week do you eat meat, fish or eggs?	Mostly every day	39,06
	2-3 days a week	45,31
	Once a week	15,63
	Never (vegetarian)	0,00
	Never (can't pay for it)	0,00
How many times a week do you eat dairies (milk, yogurt, cheese)?	Mostly every day	75,00
	2-3 times a week	17,19
	Once a week	6,25
	None	1,56
Have you travelled to TB high-incidence country in the last 5 years? (Africa, Eastern countries, SouthAmerica, India, other Asian countries)	No	65,57
	Yes, < 5 times/ year	11,48
	Yes, once a year	18,03
	Yes, 1-2 times every year	3,28
	Yes, >2 times a year	1,64
Was it for leisure or for work?	Pleasure	-
	Work	-
When you travel to these places, where do you live?	Hotel	-
	Family	-
	Friends	-
	Yes	45,28

Somebody close to you/working with you is from a TB high-incidence country? (Africa, Eastern countries, South America, India, other Asian countries)	No	54,72
This relationship is	At work	41,67
	I share an apartment	16,67
	They are relatives	33,33
	They are friends	8,33
Do you know what you got?	Yes, tuberculosis	87,10
	Yes (but not saying TB)	1,61
	No	11,29
How serious do you think it's your condition?	Very serious	16,39
	Serious	50,82
	Not very serious	24,59
	Not serious	8,20
Do you know where did you get your condition?	I have a relative with TB (family)	1,59
	I work with someone who had TB (work)	9,52
	Do not know	88,89
Are you afraid of infecting people?	Yes	71,88
	No	21,88
	I don't care	4,69
	I do not think about it	1,56
Who are you afraid of infecting? *	Family members	67,69
	Friends	29,23
	Other	29,23
	Nobody	15,38
In the last year, how many people you have met have had tuberculosis?	None	86,89
	< 5 people	9,84
	5-10 people	0,00
	>10 people	3,28
Have someone of those who had tuberculosis died of this disease?	Yes, relatives	12,50
	Yes, friends	0,00
	Yes, others	0,00
	No	75,00
	I don't know	12,50
	No	95,00
	Yes, now	3,33

Is there anyone living at home with you who suffers/suffered tuberculosis?	Yes, last year	0,00
	Yes, two years ago	0,00
	Yes, in the past 5 years	1,67
Is there anyone close to you (but not living at home with you) who suffer/suffered tuberculosis?	No	90,32
	Yes, now	1,61
	Yes, last year	0,00
	Yes, in the past 2 years	3,23
	Yes, in the past 5 years	4,84
Has your biological mother ever had tuberculosis in her life?	Yes	1,59
	No	98,41
If yes, how many times?	1	100,00
	2	0,00
	3	0,00
	4	0,00
	>4	0,00
	Did your biological father ever have TB?	Yes
No		96,77
If yes, how many times?	1	100,00
	2	0,00
	3	0,00
	4	0,00
	>4	0,00
	Has a brother/sister (same mother & same father) ever had tuberculosis in their life?	Yes
No		93,75
How long before seeking assistance you were already not feeling well?	One week	39,34
	Less than one month	24,59
	1 to 3 months	19,67
	More than 3 months	16,39
Did you delayed seeking assistance for fear of losing your job?	Yes	15,87
	No	84,13
Do you think it's a disgrace for the family to have a member with TB?	Yes	31,75
	No	68,25
Have you ever hid your condition from someone? *	Everyone	1,61
	Family	1,61
	Partner	0,00
	Friends	6,45
	Co-workers	0,00

	School/Universitary mates	1,61
	Other	14,52
	No one	75,81
Have you ever thought tuberculosis is a course?	Yes, and I still do	11,29
	Yes, but I do not think it anymore	6,45
	No	82,26
Since your condition was diagnosed, have you ever took traditional/natural medicines or went to traditional healer?	Yes, I took traditional/natural medicines	6,56
	Yes, I went to a traditional healer	0,00
	No	93,44
If yes, did this influence you from taking the standard medicines?	No, I took both	100,00
	Yes, I stopped official medication	0,00
Do you have the support from your family?	Yes, always	89,23
	Sometimes	4,62
	No	6,15
To what extent your family encourage you in taking daily your medicine?	They encourage me a lot	83,87
	They encourage me sometimes	6,45
	They discourage me	3,23
	They do not encourage nor discourage me	3,23
	We do not talk about this	3,23
Have your friends or acquaintances desert you sometimes for you having tuberculosis?	None of them	83,93
	Some of them	14,29
	Many of them	1,79
	All of them	0,00
Do you trust your physician?	Yes, absolutely	87,50
	Yes, sometimes	9,38
	Not much	1,56
	No	1,56
And you trust the other staff members involved in your management? (nurses, other physicians, etc)	None of them	1,56
	Some of them	6,25
	Many of them	9,38
	All of them	82,81
Do you think the staff is being friendly to you?	Yes, very	92,06
	Yes, some of them	7,94
	No	0,00
	No	60,32
	Yes, my life	17,46

Do you think your condition have changed your life and/or personality?	Yes, my personality	3,17
	Yes, both	19,05
Have you lost your job due to your condition?	Yes	12,50
	No	87,50
Have you ever been incarcerated?	No	95,00
	Yes, last year	0,00
	Yes, 1-5 years ago	0,00
	Yes, 5-10 years ago	1,67
	Yes, >10 years ago	3,33
During the past 3 months or since your last visit, have you had troubles with your sleep?	Yes, it is difficult for me to get asleep	33,90
	Yes, I wake up early in the morning before the time I should	18,64
	No, I have been sleeping well	47,46
Have you come back to work after you were diagnosed of your condition?	No, they fired me	17,95
	No, I did not want to do it anymore	7,69
	No, I physically cannot	41,03
Do you think your illness has influenced your career trajectory?	Yes	33,33
	No	70,37
Do you think that your illness decrease your chances of getting married?	Yes	29,63
	No	90,20
Have you ever thought of abandoning treatment?	Yes	3,64
	No	96,36
If yes, why?	Because I do not know/I am not sure if it helps me	0,00
	It doesn't make me feel ok	100,00
	A lot of pills	0,00
	Economic reasons	0,00
How do you feel? *	Guilty	6,12
	Ashamed	10,20
	Sad	20,41
	Hopeless	0,00
	Concerned	10,20
	Worried	59,18
	Upset	14,29
	Angry	16,33
Happy	10,20	
	None of them	26,53

Do you think you will totally recover?	Yes, totally	86,21
	Yes, partially	13,79
	No	0,00

T2 y T3

Question	Categories	%T2	%T3
Has your family status changed?	Yes	18,18	18,18
	No	81,82	81,82
If yes, now you are	Single	50,00	50,00
	Married	25,00	25,00
	Divorced	12,50	12,50
	Widow	0,00	0,00
	In couple	12,50	12,50
Has your occupation changed?	Yes	13,95	13,95
	No	86,05	86,05
If yes, what is your employment status?	Unemployed	80,00	80,00
	Housewife	0,00	0,00
	Unskilled worked	20,00	20,00
	Skilled worker	0,00	0,00
	Entrepreneur	0,00	0,00
	Executive	0,00	0,00
Has your residence changed?	Yes	9,09	9,09
	No	90,91	90,91
Where do you live?	Own house/apartment	25,00	25,00
	Shared home	0,00	0,00
	Residence	50,00	50,00
	Institutionalized	0,00	0,00
	I am homeless	25,00	25,00
Currently, who do you live with?	My family	72,73	72,73
	Friends	4,55	4,55
	Alone	18,18	18,18
	Others	4,55	4,55
How many people do you live with in the same house/apartment?	0	15,00	15,00
	1	12,50	12,50
	2	35,00	35,00
	3	15,00	15,00
	4	12,50	12,50

	5	2,50	2,50
	6	5,00	5,00
	>6	2,50	2,50
Since your last visit have you asked for social assistance or for any other assistance?	Yes	20,45	20,45
	No	79,55	79,55
If yes, which kind of assistance?	For good	62,50	62,50
	For housing	0,00	0,00
	For medicines	25,00	25,00
	For my children	12,50	12,50
Since your family knows your condition, do they financially support you?	Yes, always	29,27	29,27
	Sometimes	17,07	17,07
	No	21,95	21,95
	I do not need it	31,71	31,71
Do you have to take care for somebody? *	No	52,38	52,38
	Children < 15 years old	30,95	30,95
	Children >15 years old	9,52	9,52
	Parents	9,52	9,52
	Siblings	2,38	2,38
	Others	9,52	9,52
Who provides financially at home?	Only me	47,50	47,50
	2 of us	52,50	52,50
	More than 2	0,00	0,00
How many times a week do you eat meat, fish or eggs?	Mostly every day	34,15	34,15
	2-3 days a week	56,10	56,10
	Once a week	9,76	9,76
	Never (vegetarian)	0,00	0,00
	Never (can't pay for it)	0,00	0,00
How many times a week do you eat dairies (milk, yogurt, cheese)?	Mostly every day	75,00	75,00
	2-3 times a week	22,50	22,50
	Once a week	2,50	2,50
	Never	0,00	0,00
Are you afraid of infecting people?	Yes	45,24	45,24
	No	45,24	45,24
	I don't care	7,14	7,14
	I do not think about it	2,38	2,38
	Family members	57,89	57,89

Who are you afraid of infecting? *	Friends	21,05	21,05
	Other people	21,05	21,05
	Nobody	31,58	31,58
At this moment, is there anyone at home with tuberculosis?	Yes	9,52	9,52
	No	90,48	90,48
Who?	Mother	33,33	33,33
	Father	0,00	0,00
	Siblings	0,00	0,00
	Son/daughter	66,67	66,67
	Other	0,00	0,00
At this moment, has anyone close to you (not living with you) tuberculosis?	Yes, relatives	0,00	0,00
	Yes, friends	0,00	0,00
	Yes, other people	0,00	0,00
	No	75,00	75,00
Since your last visit, have you hid your condition from someone? *	I do not know	25,00	25,00
	Everyone	4,88	4,88
	Family	4,88	4,88
	Partner	0,00	0,00
	Friends	12,20	12,20
	Co-workers	7,32	7,32
	School/Universitary mates	4,88	4,88
	Other	7,32	7,32
	No one	70,73	70,73
Since last visit, have you ever taken traditional/natural medicines or went to a traditional healer?	Yes, I took traditional/natural medicines	2,38	2,38
	Yes, I visited a healer	0,00	0,00
	No	97,62	97,62
If yes, did this influence you from taking the standard medicines?	No, I took both	100,00	100,00
	Yes, I abandoned the standard therapy	0,00	0,00
Do you have the support from your family?	Yes, always	78,57	78,57
	Sometimes	11,90	11,90
	No	9,52	9,52
To what extent your family encourage you in taking daily your medicine?	They encourage me a lot	73,81	73,81
	They encourage me sometimes	7,14	7,14
	They discourage me	4,76	4,76
	They do not encourage nor discourage me	4,76	4,76

	We do not talk about this	9,52	9,52
Since your last visit, have your friends or acquaintances desert you for you having tuberculosis?	None of them	78,57	78,57
	Some of them	21,43	21,43
	Many of them	0,00	0,00
	All of them	0,00	0,00
Do you trust your doctor?	Yes, absolutely	97,67	97,67
	Yes, sometimes	2,33	2,33
	Not much	0,00	0,00
	No	0,00	0,00
And you trust the other staff members involved in your management? (nurses, other physicians, etc)	None of them	0,00	0,00
	Some of them	2,33	2,33
	Many of them	13,95	13,95
	All of them	83,72	83,72
Do you think the staff is being friendly to you?	Yes, a lot	88,10	88,10
	Yes, some of them	9,52	9,52
	No	2,38	2,38
Do you think your condition have changed your life and/or personality?	No	37,21	37,21
	Yes, my life	32,56	32,56
	Yes, my personality	6,98	6,98
	Yes, both	23,26	23,26
Have you lost your job due to your condition?	Yes	15,00	15,00
	No	85,00	85,00
During the past 3 months or since your last visit, have you had troubles with your sleep?	Yes, it is difficult for me to get asleep	31,71	31,71
	Yes, I wake up early in the morning before the time I should	19,51	19,51
	No, I have been sleeping well	48,78	48,78
Since your last visit, have you come back to work?	No, they fired me	17,65	17,65
	No, I did not want to do it anymore	2,94	2,94
	No, physically I couldn't	47,06	47,06
Do you think your illness has influenced your career trajectory?	Yes	32,35	32,35
	No	8,33	8,33
Do you think your illness diminish your chances to marry?	Yes	91,67	91,67
	No	18,75	18,75
Have you ever thought of abandoning treatment?	Yes	81,25	81,25
	No	18,75	18,75
If yes, why? *	Yes	8,33	8,33
	No	91,67	91,67
	Because I do not know/I am not sure if it helps me	0,00	0,00

	Too many adverse effects (it doesnt make me feel ok)	66,67	66,67
	Too many pills	0,00	0,00
	I cannot cover all the associated costs (economic reasons)	66,67	66,67
How do you feel? *	Guilty	0,00	0,00
	Ashamed	2,33	2,33
	Sad	4,65	4,65
	Hopeless	0,00	0,00
	Concerned	4,65	4,65
	Worried	39,53	39,53
	Upset	9,30	9,30
	Angry	4,65	4,65
	Happy	23,26	23,26
	None of them	23,26	23,26
Do you think you will totally recover?	Yes, totally	86,05	86,05
	Yes, partially	13,95	13,95
	No	0,00	0,00