



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Desenvolupament i validació d'un índex radiològic útil per a avaluar
quantitativament l'evolució del curs del malalt tuberculós

Patricia Cuadras Collsamata

Tesi doctoral presentada per obtenir el grau de Doctor per la Universitat Autònoma de
Barcelona

Directors:

Dr. Ricard Pérez Andrés

Dra. Cristina Vilaplana Massaguer

Tutor:

Dr. Jordi Tor Aguilera

Badalona, 2022

Els doctors Jordi Tor Aguilera, Cristina Vilaplana Massaguer i Ricard Pérez Andrés,

Certifiquen:

Que el treball i redacció de la memòria de la Tesi Doctoral titulada "**Desenvolupament i validació d'un índex radiològic útil per a avaluar quantitativament l'evolució del curs del malalt tuberculós**", han estat realitzats per Patrícia Cuadras Collsamata sota la seva direcció i consideren que és apta per optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona (Departament de Medicina).

Que la Tesi Doctoral "**Desenvolupament i validació d'un índex radiològic útil per a avaluar quantitativament l'evolució del curs del malalt tuberculós**" ha originat una invenció que està en vies de protecció de propietat intel·lectual. El treball està seguint un procés d'avaluació per determinar quin és el tipus de protecció que aplica.

I perquè en quedi constància, es signa aquest document a Badalona, febrer de 2022.



Dr. Jordi Tor Aguilera
Tutor de tesi



Dra. Cristina Vilaplana Massaguer
Codirectora de tesi



Dr. Ricard Pérez Andrés
Codirector de tesi



Patrícia Cuadras Collsamata
Doctoranda

*Als meus pares, Marta i Jaume,
Pel seu afecte i estima incondicionals.
Al Carles, company de viatge en aquesta vida,
per la seva paciència i comprensió.
A les nostres filles Gemma, Carla i Xènia,
les ninetes dels meus ulls.*

.

.

Agraïments

Al Dr. Ricard Pérez, bon amic i codirector d'aquesta tesi, per la seva incansable dedicació, que sempre m'ha animat a seguir endavant en l'elaboració d'aquesta tesi.

Tot estar per fer i tot és possible!

A la Dra. Cristina Vilaplana, amiga i codirectora d'aquest estudi, per la seva dedicació entusiasta, pel recolzament constant i per transmetre'm sempre il·lusió i optimisme. *Mil gràcies!*

Al Dr. Jordi Tor, Catedràtic de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, tutor d'aquesta tesi, pel seu recolzament.

Al Dr. Jordi Bechini, referent del tòrax des dels meus inicis com a resident, per confiar en mi per aquest projecte i per la comprensió en aquest últim tram d'aquest treball.

A la Dra. Montse Tenesa, per aconsellar-me sempre sàviament i per escoltar-me en moments complicats.

Al Dr. Gerard Rafart, Metge Intern Resident de Radiodiagnòstic, per la seva col·laboració incondicional i l'ingent treball realitzat. *Gràcies de tot cor Gerard!*

Al Martí Català, Enginyer Físic de l'Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), per la seva inestimable contribució a tota l'anàlisi estadística d'aquesta tesi. *Moltes gràcies per tot Martí!*

Al Dr. Pere Joan Cardona, Investigador principal de la Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE) de l'IGTP per liderar la línia de recerca en la qual està contextualitzada aquesta tesi.

A la Srta. Laura Villegas, responsable administrativa de la UTE de l'IGTP, per la seva ajuda en l'elaboració de les bases de dades.

A la Srta. Lilibeth Arias, Biomèdica, *project manager* de la UTE de l'IGTP, per la seva ajuda amb les referències bibliogràfiques.

Al Dr. N. Martinson, del centre *Perinatal HIV Research Unit* (PHRU) de Sud-Àfrica, per la seva col·laboració en l'aportació de les radiografies de tòrax per a ajustar l'índex.

Al Dr. A. Rosenthal del *National Institute of Allergic and Infectious Diseases* (NIAID) per la seva participació amb la cessió de les imatges radiològiques i dades clíniques per a la validació de l'índex.

A la Dra. Isabel Nogueira, radiòloga dedicada a l'Àrea del tòrax, per compartir inquietuds durant aquests anys d'elaboració de la tesi.

A la Dra. Paloma Puyalto, companya a Neuroradiologia, per la seva col·laboració en l'organització de l'Àrea de Neuroradiologia.

A tots els radiòlegs i radiòlogues de l'Àrea de Neuroradiologia i a la resta del *staff* del DDI, per la seva comprensió.

A la Sra. Mar Gallarin, responsable administrativa del DDI, sempre afable, per la seva predisposició per ajudar.

A les meves amigues Susana, sempre disposada a escoltar-me, a l'Eva, amiga i confident i a totes les amigues de la carrera Marta, Esther, Yvonne, Caro, Imma i Montse per compartir tantes experiències al llarg de la vida.

Llistat d'acrònims

ADA: Adenosina deaminasa

AP: Anteroposterior

AFB: de l'anglès, *Acid-fast bacilli*, bacil àcid-alcohol resistent

BAAR: Bacil àcid-alcohol resistent

BCG: Bacil de Calmette-Guérin

BL: Estudi basal

BMI: de l'anglès, *Body Mass Index*, índex de massa corporal

CFP-10: de l'anglès, *10-kD culture filtrate protein*,

COVID-19: coronavirus 19

Desv: Desviació estàndard

ESAT-6: de l'anglès, *6-kD Mtb early-secreted antigenic*

IGRA: de l'anglès, *Interferon-γ release assay*

IGTP: Institut Germans Trias i Pujol

ITBL: Infecció tuberculosa latent

LCR: Líquid cefalorraquidi

Mtb: *Micobacterium tuberculosis*

MDR-TB: de l'anglès, *Multidrug-resistant tuberculosis*, tuberculosi multidroga resistent

NIAID: *National Institute of Allergic and Infectious Diseases*

OMS: Organització Mundial de la Salut

PA: Posteroanterior

PPD: de l'anglès, *Purified protein derivative*, derivat de proteïna purificada

PHRU: *Perinatal VIH Research Unit*

QFT-Plus: QuantiFERON®-TB Gold Plus

RR-TB: de l'anglès, *Rifampicin-resistant tuberculosis*, tuberculosi resistent a rifampicina

R.X: Radiografia

SNC: Sistema nerviós central

S-TB: de l'anglès, *Sensible tuberculosis*, tuberculosi sensible

TB: Tuberculosi

TC: Tomografia computada

TNF: de l'anglès, *Tumor necrosis factor*, factor de necrosi tumoral

VIH: Virus de la immunodeficiència humana

XDR-TB: de l'anglès, *Extensively drug-resistant tuberculosis*, tuberculosi amb resistència extensa a fàrmacs

Índex de figures

Figura 1. Dr. Robert Koch. Fotografia extreta del llibre de JB Huber, <i>Consumption: Its relation to man and its civilization: Its prevention and cure</i> . Philadelphia, JP Lippincott, 1906.....	8
Figura 2. Bacils tuberculosos. Tinció de Ziehl-Neelsen.	9
Figura 3. R.X de tòrax PA.....	20
Figura 4. R.X de tòrax PA. Es mostra, ampliada, l'àrea de pulmó en forma de rombe, menys densa que els marges ossis de les costelles.....	22
Figura 5. R.X de tòrax lateral. Disminució progressiva de la densitat dels cossos vertebrals. Línia retroesternal normal.	23
Figura 6. R.X de tòrax PA. Cissura del lòbul de la vena àciga.....	24
Figura 7. R.X de tòrax PA en bipedestació. Condensació amb broncograma aeri al lòbul superior esquerre i adenopaties hilars esquerres.....	29
Figura 8. R.X de tòrax PA. TB miliar. incomptables petits nòduls mil·limètrics distribuïts de forma simètrica a tots dos pulmons.	30
Figura 9. a. R.X de tòrax PA amb consolidacions bilaterals. b. En un control evolutiu s'observen bandes denses a tots dos lòbuls superiors i nòdul fibrós a lòbul superior esquerre.....	31
Figura 10. R.X de tòrax PA. a. Engruiximent i convexitat de la línia paratraqueal dreta per la presència d'adenopaties. b. Voluminosa cavitat al lòbul superior dret i augment de densitat i convexitat de l'hil pulmonar dret per adenopaties hilars.	32
Figura 11. R.X de tòrax PA. Infiltrat pulmonar dret, parahilar, i embassament pleural dret. a. Obliteració del sí costofrènic lateral dret. b. Embassament pleural dret, subpulmonar i cissural. c. Embassament massiu que va requerir drenatge pleural.	33
Figura 12. R.X PA. a. Cavitat al LSE. b. Toracoplàstia amb resecció dels arcs costals superiors esquerres per causar col·lapse pulmonar.	35
Figura 13. [REDACTED].....	44
Figura 14. Versió 1 de l'índex radiològic.....	45
Figura 15. [REDACTED].....	52
Figura 16. Versió 2 de l'índex radiològic. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	54

Figura 17. Versió 3 de l'índex radiològic. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	58
Figura 18. [REDACTED]	62
Figura 19. Versió definitiva de l'índex radiològic. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	63
Figura 20. Puntuació total de l'índex de cada pacient a l'estudi basal (BL) i al primer (1) i segon (2) controls.....	73
Figura 21. Freqüència de discrepància en percentatge de casos (ordenades) i magnitud de la discrepància en punts (abscisses).....	75
Figura 22. Nombre de R.X de tòrax disponibles (<i>Number of available data</i>) per pacient al llarg del temps en mesos (<i>Time (months)</i>).....	76
Figura 23. Evolució de la puntuació de l'índex <i>SA-BCN X-ray score</i> , al llarg del temps.	77
Figura 24. Puntuació de l'índex [REDACTED]	
[REDACTED]	81
Figura 25. Puntuació de l'índex (<i>X-ray score</i>) [REDACTED]	
[REDACTED]	82
Figura 26. Puntuació de l'índex (<i>X-ray score</i>) [REDACTED]	
[REDACTED]	83
Figura 27. Puntuació del valor global de l'índex (<i>X-ray score</i>) [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	84
Figura 28. Puntuació del valor [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	85
Figura 29. Puntuació del valor [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	86

Figura 30. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	87
Figura 31. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	88
Figura 32. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	89
Figura 33. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	90
Figura 34. Puntuació del valor [redacted] [redacted] [redacted]	91
Figura 35 Puntuació del valor [redacted] [redacted] [redacted]	92
Figura 36. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	96
Figura 37. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	97
Figura 38. Puntuació del valor [redacted] [redacted]	98
Figura 39. Puntuació del valor [redacted] [redacted] [redacted]	99
Figura 40. Valor predictiu de l'índex, [redacted] [redacted]	101
Figura 41. Valor predictiu de l'índex, [redacted] [redacted] [redacted]	102
Figura 42 Valor predictiu de l'índex, [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	111
Figura 44. Ajust logístic [redacted] [redacted]	112

Índex de taules

Taula 1. Classificació de l' <i>American Thoracic Society</i> (ATS), basada en la patogènia de la TB.....	13
Taula 2. Criteris d'inclusió i d'exclusió	51
Taula 3. [REDACTED]	67
Taula 4. Mitjana de valors de l'índex [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	74
Taula 5. Concordança interobservador en l'avaluació del valor [REDACTED] [REDACTED]	75
Taula 6. Mitjana de valors de l'índex [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	78
Taula 7. Mitjana de valors de l'índex [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	78
Taula 8. Distribució de radiografies per pacient i punt temporal en mesos. R.X de tòrax basal (XRO), primer control (XR1), segon control (XR2) i tercer control (XR3).....	80
Taula 9. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	82
Taula 10. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	83
Taula 11. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	84
Taula 12. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	85

Taula 13. Significació estadística dels resultats dels valors	
	86
Taula 14. Significació estadística dels resultats dels valors	
	87
Taula 15. Significació estadística dels resultats dels valors	
	88
Taula 16. Significació estadística dels resultats dels valors	
	89
Taula 17. Significació estadística dels resultats dels valors	
	90
Taula 18. Significació estadística dels resultats dels valors	
	91
Taula 19. Significació estadística dels resultats dels valors	
	92
Taula 20. Valors de l'índex	
	94
Taula 21. Significació estadística dels resultats dels valors	
	95
Taula 22. Significació estadística dels resultats dels valors	

[REDACTED]	97
Taula 23. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	98
Taula 24. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	99
Taula 25. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	100
Taula 26. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	101
Taula 27. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	102
Taula 28. Valors de l'índex [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	105
Taula 29. Relació entre les diferents característiques clíniques dels pacients. * correspon a $0,01 < p \leq 0,05$, i ** a $p \leq 0,01$.	107
Taula 30. Valors de l'índex [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	110
Taula 31. Comparació entre les característiques dels índexs radiològics existents. Es presenta la taula en dues pàgines.	125

Taula 32. Comparació entre els paràmetres avaluats pel <i>SA-BCN X-ray score</i> i els altres índexs existents.....	129
Taula 33. Sistemes CAD actualment comercialitzats i certificats amb les característiques més rellevants	135

Índex de continguts

Resum.....	3
Abstract.....	5
1. Introducció	7
1.1. La infecció per <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8
1.1.1. Etiologia.....	8
1.1.2. Patogènia.....	9
1.1.3. Epidemiologia	10
1.2. Clínica.....	11
1.2.1. Pulmonar	12
1.2.2. Extrapulmonar.....	13
1.3. Diagnòstic microbiològic i tractament	15
1.4. Avaluació radiològica	19
1.4.1. Radiografia de tòrax normal	19
1.4.2. Radiografia de tòrax en la tuberculosi	26
1.4.3. Altres tècniques radiològiques en l'estudi de la tuberculosi pulmonar	37
1.4.4. Maneig de la tuberculosi amb un índex radiològic.....	38
2. Hipòtesi.....	41
3. Objectius	41
3.1. Objectiu primari.....	41
3.2. Objectius secundaris.....	41
4. Materials i mètodes	43
4.1. Estudi 1	43
4.1.1. Generació de l'índex radiològic	43
4.1.2. Ajustament de l'índex radiològic.....	50
4.2. Estudi 2.....	69
4.2.1. Descripció de la cohort.....	69
4.2.2. Avaluació de les R.X de tòrax amb l'índex SA-BCN X-ray score.....	69

4.3. Mètodes estadístics.....	71
5. Resultats	73
5.1. Estudi 1	73
5.2. Estudi 2.....	74
5.2.1. Consideracions generals.....	74
5.2.2. Utilitat de l'índex <i>SA-BCN X-ray score</i> per avaluar les R.X de tòrax de la cohort independent.....	76
5.2.3. Anàlisi dels resultats segons característiques clíniques	79
6. Discussió.....	113
6.1. Comparació de l'índex <i>SA-BCN X-ray score</i> amb d'altres índexs existents	114
6.2. Fortaleses i limitacions del treball.....	129
7. Conclusions.....	131
8. Línies de futur	133
9. Referències bibliogràfiques	137

Resum

Introducció: La tuberculosi (TB) és una de les malalties infeccioses amb més morbiditat i un important problema de salut pública al món. L'algoritme de maneig clínic està basat únicament en la microbiologia i l'evolució clínic. S'utilitzen tècniques d'imatge per avaluar qualitativament l'evolució dels pacients en tractament, però només es valora subjectivament la presència de millora i no hi ha índexs radiològics quantitativament i pràctics en l'àmbit assistencial. S'ha desenvolupat recentment, a l'Institut Germans Trias i Pujol, amb l'Hospital Germans Trias i Pujol, un índex preliminar de les troballes de TB pulmonar activa i no activa a la radiografia (R.X) de tòrax per avaluar-ne quantitativament l'evolució. Aquest índex, molt preliminar, s'ha de testar amb un grup petit de R.X de tòrax de malalts i s'ha d'ajustar i validar amb R.X de tòrax seriades d'un grup de malalts més gran i de diferent localització geogràfica i gravetat de malaltia.

Hipòtesi: Un índex radiològic capaç de quantificar l'evolució de la malaltia tuberculosa pulmonar a la R.X de tòrax pot millorar el maneig clínic dels malalts i tenir una influència en la presa de decisions terapèutiques.

Objectius: L'objectiu principal és generar, a partir d'un índex radiològic preliminar, una versió definitiva de l'índex i avaluar la seva utilitat en el seguiment de la malaltia tuberculosa pulmonar. Els objectius específics són ajustar l'índex radiològic preliminar en funció de la seva utilitat en les R.X de tòrax d'una cohort de malalts amb TB pulmonar, generant la seva versió definitiva i validar la versió ajustada de l'índex amb les R.X de tòrax d'una cohort independent de malalts amb TB pulmonar.

Materials i Mètodes: En un primer estudi, s'ha ajustat l'índex preliminar inicial amb l'avaluació de les R.X de tòrax d'una cohort de 21 pacients amb TB pulmonar, tractats, del centre *Perinatal HIV Research Unit* (PHRU) de Sud-Àfrica. S'ha realitzat una valoració exclusivament radiològica ja que no es disposava d'altres dades clíniques o microbiològiques dels pacients. En un segon estudi, s'han avaluat 50 pacients de Bielorrússia amb TB pulmonar tractats, de diferent gravetat i diferent localització geogràfica, proporcionats pel *National Institute of Allergic and Infectious Diseases (NIAID)* a partir de la base de dades, *TB data Portals*. S'han analitzat les dades radiològiques amb les dades clíniques i microbiològiques. En ambdós estudis, les R.X han estat interpretades per dos radiòlegs.

Resultats: En el primer estudi, s'han fet successius ajustaments de l'índex en funció de la seva utilitat per quantificar la gravetat i l'evolució de la TB pulmonar. S'ha definit un índex definitiu, que s'ha anomenat *SA-BCN X-ray score*. S'ha constatat una

██████████. En el segon estudi, s'ha obtingut una bona concordança interobservador, s'han confirmat els resultats del primer estudi i s'han pogut identificar les variables que s'han associat valors més alts de l'índex a temps 0. Per regressió logística, s'ha pogut calcular el valor de l'índex basal ██████████ que podria predir un bon estat final i un mal estat final.

Conclusions: L'índex radiològic, *SA-BCN X-ray score*, generat i ajustat és capaç de quantificar la gravetat dels signes radiològics de TB ██████████ i l'evolució de la malaltia al llarg del tractament. L'índex és una eina senzilla, fàcil d'utilitzar, reproduïble, fiable i precisa, amb petites variacions interobservador. Algunes dades clíniques i microbiològiques s'associen als valors de l'índex pels signes d'activitat en l'estudi basal. ██████████

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) is one of the infectious diseases with the highest morbidity and a major public health problem in the world. The clinical management algorithm is based solely on microbiology and clinical course. Imaging techniques are used to qualitatively assess the evolution of patients on treatment, but only the presence of improvement is subjectively assessed and there is no quantitative and practical radiological score in the care setting. A preliminary score of active and non-active pulmonary TB findings on chest X-ray (CXR) has recently been developed at the Institut Germans Trias i Pujol, with the Hospital Germans Trias i Pujol, to quantitatively assess the evolution of pulmonary TB. It is necessary to test it with a small group of CXR of patients, adjust it and validate it with serial CXR of a larger group of patients, of different geographical location and severity of the disease.

Hypothesis: A radiological score able to quantify the follow up of pulmonary tuberculosis disease on CXR may improve the clinical management of patients and influence therapeutic decision-making.

Objectives: The main objective is to generate, from a preliminary radiological score, a definitive version of the score and to evaluate its usefulness in the follow-up of pulmonary TB disease. The specific objectives are, in a first study, to adjust the preliminary radiological score according to its usefulness in CXR of a cohort of patients with pulmonary TB, generating its definitive version and, in a second study, to validate the adjusted version of the index with CXR of an independent cohort of patients with pulmonary TB. The CXR have been read by two radiologists.

Materials and Methods: In a first study, the initial preliminary score was adjusted by evaluating CXR of 21 CXR of TB patients from the Perinatal HIV Research Unit (PHRU) in South Africa. A radiological assessment was performed exclusively since no other clinical or microbiological data were available for the patients. In a second study, 50 patients from Belarus with pulmonary TB and treated provided by the National Institute of Allergic and Infectious Diseases (NIAID) from the TB data Portals database, with different degrees of severity of the disease were evaluated. Radiological data have been analysed with clinical and microbiological data. In both studies, the CXR were read by two radiologists.

Results: In the first study, the score was successively adjusted according to its usefulness in quantifying the severity and progression of pulmonary TB. A definitive score called SA-BCN X-ray score was defined. The score has been found [REDACTED]. In the second

study, good interobserver agreement was obtained, the results of the first study were confirmed and the variables associated with higher values of the score at time 0 were identified. By logistic regression, it has been possible to calculate the value of the score for baseline activity signs that could predict a favourable outcome and an unfavourable outcome.

Conclusions: The radiological score SA-BCN X-ray score, generated and adjusted can quantify the severity of radiological signs of [REDACTED] TB [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] and disease progression throughout treatment. The score is easy, reproducible, reliable, and accurate with small variations interobserver. Some clinical and microbiological data are associated with the score values for signs of activity at baseline. [REDACTED]

1. Introducció

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa sistèmica amb afectació predominant dels pulmons causada en una gran majoria dels casos pel micobacteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

En els últims 200 anys, la TB ha causat la mort de més d'un bilió de persones, més que les causades per la malària, la verola, el VIH, el còlera i les epidèmies en conjunt (1). És actualment, la tretzena causa de mort al món i era, fins el 2020, abans de la pandèmia per coronavirus (COVID-19), la primera causa de mort, de causa infecciosa, per un únic agent infeccios, per davant de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) (2). És doncs encara un greu problema de salut i el seu diagnòstic és indispensable per tractar els pacients i per poder assolir els últims reptes que la Organització Mundial de la Salut (OMS) té plantejats entre els quals hi ha la voluntat de reduir en un 80% la incidència de la TB el 2030, de reduir la mortalitat en un 90%, prenent com a dades basals les del 2015, i d'assolir que cap família afectada per TB hagi de fer front als costos de la malaltia (2).

El 1897, dos anys després del descobriment dels Raigs X per W.C.Roentgen, F.H.Williams en la seva intervenció en la trobada de *l'Association of American Physicians* a Boston ja establí que, en la majoria de casos de TB pulmonar, la fluoroscòpia permetia estimar l'abast de l'afectació del pulmó millor que cap altre mètode d'exploració (3). Des de llavors i fins ara, la radiografia (R.X) de tòrax ha estat fonamental en el diagnòstic i seguiment dels pacients amb TB. Aquests últims anys, a més a més, hi ha hagut un renovat interès pel paper que juga la R.X de tòrax en el diagnòstic de la TB pulmonar. Per una banda, amb la pandèmia pel VIH, el nombre de pacients amb tests bacteriològics negatius ha augmentat i calia tenir una altra eina diagnòstica. Per altra banda, la R.X de tòrax és capaç de detectar pacients amb TB, asimptomàtics (4). Finalment, un dels objectius de l'OMS per erradicar la TB és posar el focus en el diagnòstic precoç de tots els casos de TB (5).

L'avaluació de la R.X de tòrax en pacients amb TB és qualitativa. La possibilitat de fer una avaluació quantitativa d'aquestes troballes radiològiques permetria mesurar l'afectació en el moment diagnòstic i en el seguiment i podria predir el pronòstic del pacient i millorar-ne el maneig terapèutic.

1.1. La infecció per *Mycobacterium tuberculosis*

1.1.1. Etiologia

El 24 de març de 1882 a la reunió mensual de la Societat de Fisiologia de Berlin, Robert Koch (Figura 1) va comunicar la descoberta del bacil tuberculós. El 10 d'abril de 1882, es publicava al *Berliner Medicinische Wochenschrift*, l'article *Die Aetiologie der Tuberculose* (6).

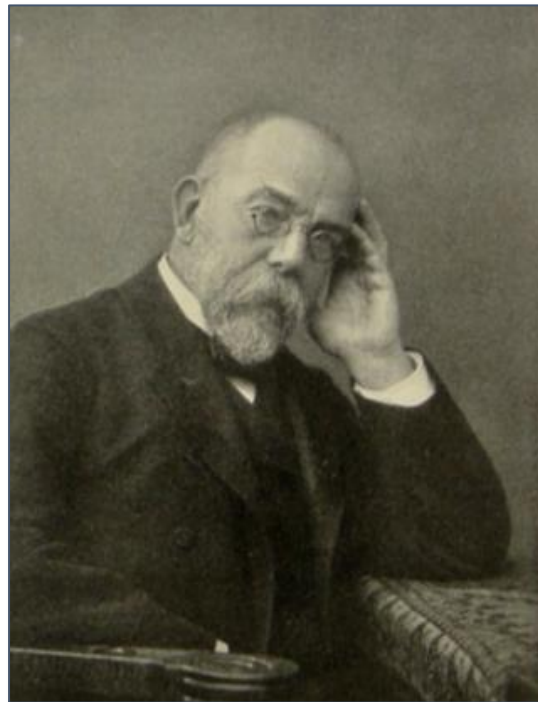


Figura 1. Dr. Robert Koch. Fotografia extreta del llibre de JB Huber, *Consumption: Its relation to man and its civilization: Its prevention and cure*. Philadelphia, JP Lippincott, 1906

El Mtb (Figura 2) pertany a la família *Mycobacteriaceae* com els corinebacteris o la nocàrdia. Aquesta família conté un únic gènere *Mycobacterium* i múltiples espècies que es divideixen en tres grups: complex tuberculosi, complex lepra i micobacteris atípics. Altres micobacteris que poden causar tuberculosi en humans són *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, i *M. canetti*. El Mtb és un bacil recte o lleugerament corbat, aerobi estricte, no esporulat, patogen intracel·lular primari, de creixement lent. És un bacil *Gram* + tot i que la seva paret cel·lular amb un contingut molt alt de lípids en dificulta la tinció. No obstant, un cop tenyida, resisteix la decoloració amb àcids o

alcohol, pel que es denomina també bacil àcid-alcohol resistent (BAAR). El mètode de Ziehl-Neelsen és el més eficaç per identificar-lo (7).

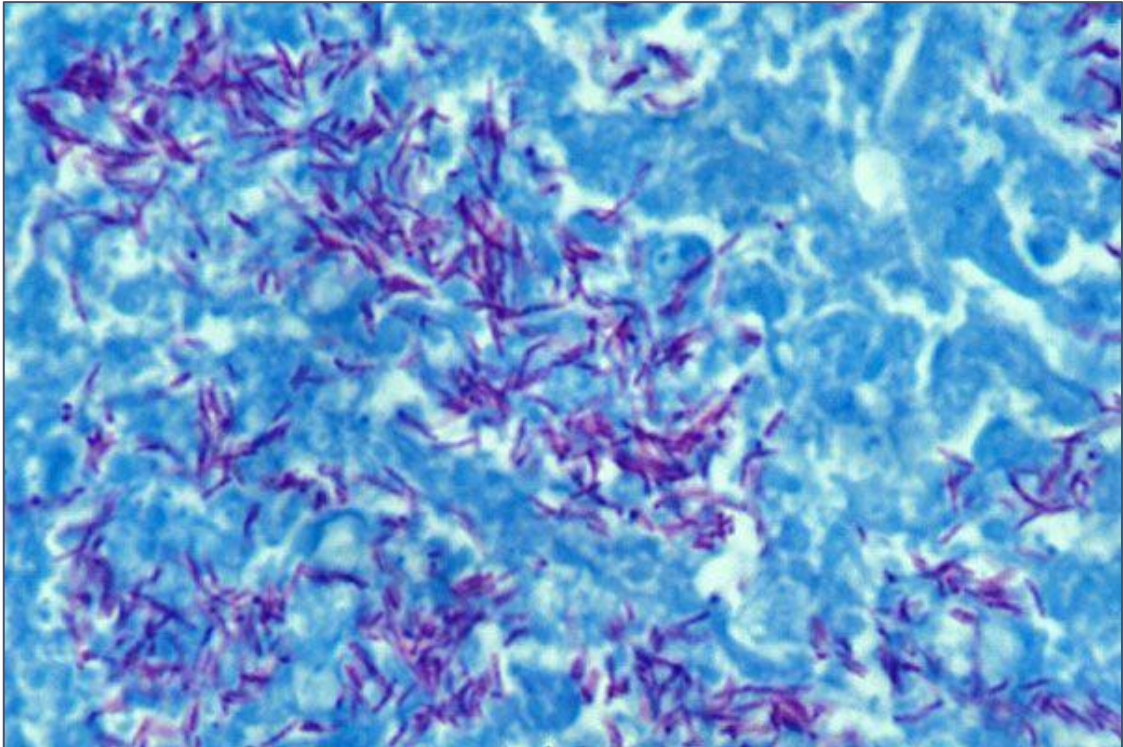


Figura 2. Bacils tuberculosos. Tinció de Ziehl-Neelsen.

En l'hoste, els bacils tuberculosos són fagocitats pels macròfags i monòcits on, a través d'un altre component de la seva paret, el *cord factor*, formen cordons microscòpics que tenen relació amb la seva virulència.

1.1.2. Patogènia

La transmissió de la TB és de persona a persona per via aèria i ve determinada per diversos factors (8):

- 1) **La capacitat de transmetre la infecció per part del pacient:** un frotis positiu per BAAR o la presència de cavitats a la R.X de tòrax estan fortament associats a aquesta infecciositat, però també la laringitis tuberculosa o la presència d'abundants secrecions.
- 2) **La susceptibilitat de l'hoste receptor.**
- 3) **La freqüència i la durada del contacte entre el pacient infectat i l'hoste receptor.**

- 4) **L'entorn** en el que es produeix aquest contacte: per exemple, un espai petit i poc ventilat és el factor de risc més important.
- 5) **La infecciositat pròpia de la soca de *Mycobacterium tuberculosis*.**

Les persones amb TB pulmonar o laríngia eliminen bacils a l'interior de petites gotes (1-5 µm) quan estosseguen, esternuden, parlen o canten. Aquestes gotetes poden perdurar en suspensió a l'aire ambient durant hores podent ser inhalades per un altre individu. El patró de ventilació i el volum dels lòbuls pulmonars determina la distribució dels bacils de forma predominant a lòbuls mitjos i inferiors. Quan aquests bacils arriben al pulmó són fagocitats pels macròfags o monòcits. En el 90% dels casos dels individus infectats, no es desenvolupa la malaltia gràcies a una resposta immunitària suficient, de manera que els bacils romanen a l'organisme en estat latent. Però en l'altre 10%, es produeixen manifestacions clíniques de la malaltia tuberculosa. La infecció concomitant pel VIH és el principal factor de risc pel desenvolupament de la malaltia en pacients infectats. Altres malalties com la diabetis, la silicosis, la insuficiència renal crònica i les neoplàsies, però també els tractaments amb immunosupressors són també factors de risc (9).

1.1.3. Epidemiologia

L'epidemiologia de la TB és diferent en els països en desenvolupament i en els països industrialitzats. En els països amb nivell de vida baix i escassetat de recursos per la salut, el risc d'infecció per tuberculosi és més alt i en 80% dels casos afecta persones en edat productiva (18-59 anys) (10). Des del 2017, hi havia hagut un augment notable de pacients diagnosticats de TB. El 2020, a causa de la pandèmia per COVID-19, es va detectar un nombre significativament menor de malalts per TB, per diverses causes, entre les que es troben la gravetat de l'impacte de la pandèmia, la magnitud de les restriccions i la capacitat i resiliència dels sistemes de salut. No obstant, es van produir més morts per TB que el 2019.

El 2020, a tot el món, van desenvolupar la TB aproximadament 9,9 milions de persones, de les quals un 8% també eren VIH positius, 56% dels casos eren homes (>15 anys), 33% dones i 11% de nens i nenes. La TB va causar un total de 1,3 milions de morts VIH negatius i 214.000 morts VIH positius. La incidència varia de menys de 5 casos nous o recaigudes fins més de 500 per 100.000 habitants per any. Els països amb una incidència menor de 10 casos per 100.000 habitants per any, la majoria d'ells a les regions de l'OMS d'Europa, d'Amèrica, del Mediterrani Oriental i del Pacífic

Occidental, estan en una situació que els pot permetre erradicar la TB. Els països amb una incidència de més de 500 casos per 100.000 habitants per any són la República Centre Africana, la República Democràtica Popular de Corea, Lesotho, les Filipines i Sud Àfrica. L'Índia amb un 26% de casos, la Xina amb un 8,5% i les Filipines amb un 6% són els països amb major nombre de casos.

El tractament de la TB ha esdevingut un repte de salut mundial progressivament més complex amb la detecció cada vegada més freqüent de soques de Mtb resistents a fàrmacs (2). El 2021, l'OMS manté la definició de TB resistent a isoniazida, TB resistent a rifampicina (RR-TB) i TB resistent a múltiples fàrmacs (MDR-TB) que engloba soques de Mtb resistents al menys a isoniazida i a rifampicina, però revisa la definició de XDR-TB. Es defineix la pre-XDR-TB com la TB causada per soques que són MDR-TB que també són resistents a qualsevol de les fluoroquinolones, que són fàrmacs de segona línia de tractament. La XDR-TB es defineix actualment com la TB causada per soques que són MDR-TB i RR-TB, que també són resistents a alguna de les fluoroquinolones i al menys a un dels fàrmacs de grup A, levofloxacina, moxifloxacina, bedaquilina o linezolid, que són el grup de fàrmacs més potents de la segona línia de tractament de les formes de TB resistents a fàrmacs, amb pautes de tractament més prolongades (11). La resistència a fàrmacs afectava, el 2020, 132.222 pacients que presentaven resistència a rifampicina (RR-TB) o a múltiples fàrmacs (MDR-TB) i 25.681 eren casos pre-XDR-TB o XDR-TB. El 2020, un 3-4% dels nous casos de TB i un 18-21% dels casos prèviament tractats eren MDR-TB i d'aquests, el 50% es trobaven en països de l'antiga Unió Soviètica (2). La XDR-TB és un problema més seriós que la MDR-TB, amb pitjors estats finals del pacient (12).

1.2. Clínica

Tal com s'exposa a la patogènia, no tots els individus exposats al Mtb s'infecten. La TB es presenta de forma típica com infecció pulmonar. La majoria de pacients amb infecció pulmonar per Mtb no presenten simptomatologia clínica ni troballes radiològiques a la R.X de tòrax i, en aquests, habitualment, la positivitat del test cutani de Mantoux de la tuberculina o bé de la determinació de l'*interferon-γ release assay* (IGRA) és la prova de la infecció per TB: són els pacients amb infecció tuberculosa latent (ITBL). Aquests pacients amb ITBL, però sense malaltia, no són contagiosos. Un 4-6% aproximadament d'aquests pacients, desenvoluparan la malaltia i aquest risc és major durant els primers dos anys posteriors a la infecció (8). El factor de risc més

important per al desenvolupament de la TB activa és la coinfecció per VIH. En aquests pacients el risc de desenvolupar la malaltia és 7-10% per any, si no es fa tractament pel VIH (13).

La simptomatologia clínica de la TB ve determinada per una afectació inespecífica i sistèmica però també per l'òrgan afectat per TB. Els símptomes més habituals són, la febre, el malestar general i la pèrdua de pes. Els pacients poden presentar anèmia, leucopènia o leucocitosi, com alteracions hematològiques més freqüents, però també de forma menys habitual, augment de monòcits i eosinòfils i, en alguns casos, reaccions leucemoides. La hiponatrèmia és dona en un 11% dels pacients i pot estar causada per la producció d'una substància similar a l'hormona antidiürètica en el parènquima pulmonar afectat, o bé per afectació adrenal o de sistema nerviós central (SNC).

1.2.1. Pulmonar

El 2017, la forma de presentació més freqüent és la pulmonar representant a Europa un 84% dels casos, a Espanya un 70% (9) i a Catalunya un 67% (14). La classificació de la TB pulmonar es basa en dades clíniques, de laboratori i radiològiques (Taula 1) (15).

El símptoma més freqüent de la TB pulmonar és la tos i, en ocasions, el dolor pleurític. Menys freqüentment, es pot produir un pneumotòrax que pot causar dolor toràcic i dispnea. L'hemoptisi és també una forma de presentació de la TB pulmonar, en pacients amb bronquièctasis, per la ruptura d'un aneurisma de Rasmussen (trencament d'un vas dilatat de la paret d'una cavitat), per la presència d'un micetoma en una cavitat residual, per broncolitiasi (erosió de la paret de la via aèria per una calcificació) o per destrucció pulmonar (16).

Taula 1. Classificació de l'*American Thoracic Society* (ATS), basada en la patogènia de la TB.

Classe	Tipus	Clínica i Laboratori	Radiologia
0	No exposició No infectat	Sense història d'exposició a TB Negatiu per test de Mantoux o IGRA	Sense evidència radiològica de malaltia
1	Exposició a TB No evidència d'infecció	Història d'exposició a TB Negatiu per test de Mantoux o IGRA (realitzats al menys 8-10 setmanes després de l'exposició)	Sense evidència radiològica de malaltia
2	Infecció per TB latent Sense malaltia TB	Positiu per test de Mantoux o IGRA Frotis, tests moleculars i cultius negatius Sense evidència clínica malaltia TB activa	Sense evidència radiològica de malaltia
3	TB clínicament activa	Cultiu positiu per <i>M. tuberculosis</i>	Evidència radiològica de malaltia TB activa
4	TB prèvia (inactiva)	Antecedents de malaltia TB Positiu per test de Mantoux o IGRA Frotis, tests moleculars i cultius negatius Sense evidència clínica de TB activa	R.X de tòrax patològica però troballes estables Sense evidència radiològica de malaltia activa
5	Sospita de TB	Signes i símptomes de TB, avaluació diagnòstica no completada	Troballes radiològiques variables

1.2.2. Extrapulmonar

Les formes de presentació extrapulmonars han anat augmentant en freqüència, sobretot en pacients amb coinfecció per VIH i en pacients amb XDR-TB. Són també més freqüents en pacients amb alteració de l'estat immunitari, en l'edat pediàtrica i en pacients d'edat avançada i, en el nostre entorn, en els pacients provinents del subcontinent indi. En la majoria dels casos, són formes no contagioses i es donen per disseminació hematògena o per extensió directa des d'òrgans adjacents. De vegades, no hi ha afectació pulmonar concomitant. La disseminació hematògena de la infecció per TB a múltiples òrgans causa TB disseminada. Aquesta forma de presentació és poc freqüent però molt greu (15).

L'adenitis o escròfula és la presentació més freqüent de la TB extrapulmonar (15% dels casos) (17). Les manifestacions clíniques de l'adenitis per TB són la febre, la sudoració nocturna i la fatiga, amb aparició d'adenopaties cervicals, sovint bilaterals,

no doloroses. Per tomografia computada (TC), s'observen ganglis limfàtics augmentats de mida, amb realç perifèric anul·lar amb l'administració de contrast ev., amb centre de baixa atenuació, per necrosi. Pot haver-hi pèrdua del pla de greix al seu voltant, cosa que afavoreix el diagnòstic de procés infecció i permet el diagnòstic diferencial amb les adenopaties malignes metastàtiques de neoplàsies de cap i coll.

Dos mecanismes patogènics diferents poden causar una TB pleural. La forma de presentació més freqüent es produeix en l'estadi inicial de la infecció per TB quan una petita quantitat de micobacteris arriben a l'espai pleural i causen una resposta per hipersensibilitat (18) (19). Pot ser asimptomàtica o bé causar simptomatologia aguda amb febre i dolor pleurític, per petit embassament pleural aïllat, que acostuma a ser unilateral. L'empiema, pseudoquílós, és l'altre tipus d'afectació pleural per TB. És molt menys freqüent i es produeix quan una fístula broncopleural comunica una cavitat o un focus pulmonar amb l'espai pleural (20). Aquesta forma de presentació pot afectar els teixits tous adjacents i drenar espontàniament a través de paret toràcica.

L'afectació del sistema nerviós central (SNC) per TB més freqüent és la meningitis que es pot presentar com una meningitis subaguda o crònica. Quan el quadre clínic és agut, les principals manifestacions clíniques són la fotofòbia, la febre, les nàusees i els vòmits i la rigidesa de nuca. La paràlisi dels III, IV i/o VI parells cranials és freqüent i, en algunes ocasions, els pacients poden presentar dèficits motors focals o crisis comicials (21). L'anàlisi del líquid cefalorraquidi (LCR) és molt característica amb limfocitosi, disminució de la glucosa, augment de proteïnes i nivells elevats d'adenosina deaminasa (ADA). La hidrocefàlia pot ser la primera manifestació clínica de la meningitis per TB i pot precedir en setmanes l'obliteració de les cisternes basals. S'associa a mal pronòstic, especialment en l'edat pediàtrica. Els canvis inflamatoris subaracnoidals, perivasculars afecten els vasos arterials i venosos causant infarts isquèmics. En el parènquima cerebral, els tuberculomes i els abscessos cerebrals per TB són les lesions més freqüents. La TB espinal pot ser primària per disseminació hematògena, però més sovint es presenta com una extensió d'una meningitis o per contigüitat d'una espondilitis. Com en el SNC intracranial, es poden produir infarts isquèmics arterials o venosos.

L'afectació més freqüent per TB en el sistema genitourinari és la renal, però és habitualment asimptomàtica. Més rarament i de forma concomitant amb la TB renal, es pot afectar l'aparell genital masculí: la pròstata i de l'epidídim són els òrgans més sovint afectats. A la pròstata, la TB és una troballa casual en biòpsies prostàtiques.

L'epididimitis per TB és indistingible d'altres processos infecciosos. L'afectació de l'aparell genital femení és una causa important d'infertilitat en països amb prevalença elevada de TB (22).

En el tub digestiu, l'íleon terminal és l'afectació més freqüent i el diagnòstic diferencial s'ha de fer amb la malaltia de Crohn. La TB en el fetge i la melsa és freqüent en pacients immunocompromesos.

La TB múscul-esquelètica representa l'1-3% dels casos de TB. L'espondilitis és la forma de presentació més freqüent (Mal de Pott) i en representa el 50% dels casos (23). La unió toracolumbar és la localització més freqüent, és característica l'afectació de la meitat anterior del cos vertebral més que dels elements posteriors i sovint s'associa a abscessos de parts toves adjacents pre i paravertebrals, però també epidurals. Es presenta clínicament amb dolor de llarga evolució, simptomatologia que és inespecífica, cosa que sovint retarda el seu diagnòstic. Pot anar acompanyat de febrícula, pèrdua de pes i en ocasions dèficit neurològic quan hi ha component de parts toves epidural (24). L'artritis és la segona forma de presentació de la TB del sistema múscul-esquelètic i en un 90% dels casos és monoarticular. Les articulacions més afectades són el maluc i el genoll. La simptomatologia clínica és inespecífica amb dolor i tumefacció articular. Pot haver-hi també disminució de força, atròfia muscular i fístules cutànies (25).

1.3. Diagnòstic microbiològic i tractament

A l'hora de fer el diagnòstic de la infecció per TB, cal distingir les proves que permeten el diagnòstic de la ILTB de les que permeten el diagnòstic dels pacients simptomàtics.

Diagnòstic de la infecció latent per tuberculosi

El diagnòstic de la ILTB té com a finalitat identificar aquells pacients que es poden beneficiar de tractament profilàctic. Les proves diagnòstiques de la ILTB són el test cutani de la tuberculina i els tests d'IGRA.

El test cutani de la tuberculina de Mantoux utilitza un precipitat proteic de bacils tuberculosos inactivats per calor o PPD (*Purified Protein Derivative*). Es basa en la detecció de la immunitat cel·lular mitjançant una reacció immunitària d'hipersensibilitat retardada. Consisteix en la injecció subcutània de 0,1ml de PPD a la regió ventral de

l'avant braç, formant una favassa transitòria. La mesura del diàmetre de la induració al cap de 48-72 hores dona el resultat del test. La interpretació del test depèn del risc del pacient (26).

➤ Quan la induració és de 5 mm. o superior a 5 mm. es considera positiva en pacients:

- Contactes estrets de pacients tuberculosos.
- Pacients immunocompromesos, en especial els pacients amb infecció per VIH.
- Pacients amb evidència clínica o radiogràfica de malaltia tuberculosa prèvia o activa.
- Pacients que reben tractament amb inhibidors del TNF (*tumor necrosis factor*).

➤ Quan la induració és de 10 mm o superior a 10 mm. es considera positiva en altres pacients considerats de risc per a ILTB, com per exemple:

- Persones nascudes en àrees amb gran incidència de TB.
- Treballadors exposats a TB.
- Pacients amb patologia prèvia que els predisposa a passar de ILTB a infecció per TB.
- Pacients vacunats amb BCG.

➤ Quan la induració és de 15 mm o superior a 15 mm. es considera positiva en tots els altres pacients.

La sensibilitat del test és alta 95-98%. L'especificitat és baixa en persones vacunades amb la vacuna del bacil de Calmette-Guérin (BCG) i en les que viuen en àrees on són freqüents els micobacteris no tuberculosos, perquè tenen major risc de presentar un test fals positiu (8). Per altra banda, cal tenir en compte l'efecte *booster* (27) que és la positivitat d'un segon test de la tuberculina després d'un primer test negatiu en persones vacunades o amb TB antiga. En aquestes, la reactivitat al test cutani de la tuberculina pot disminuir amb els anys, sent negatiu el primer test. Amb la repetició del test entre una setmana i un any després del primer test, es produeix un augment de la hipersensibilitat al PPD, sent llavors positiu el test. En aquests casos, aquesta positivitat no indica infecció recent, sinó reactivitat. Aquest fenomen és més freqüent en persones d'edat avançada.

Els tests d'IGRA es basen també en la detecció de la immunitat cel·lular, però són més específics per detectar la infecció per Mtb que el test de la tuberculina. Són anàlisis *in vitro* basats en l'activitat dels limfòcits T i mesuren l'interferó gamma (IFN- γ) alliberat

pels limfòcits T, CD4, sensibilitzats en resposta a antígens específics de Mtb. Aquests antígens específics són la proteïna 6-kD *Mtb early-secreted antigenic target* (ESAT-6) i la 10-kD *culture filtrate protein* (CFP-10) (28). Actualment, hi ha dos testos disponibles QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) (Qiagen, Düsseldorf, Alemanya) i el T-SPOT®-TB (Oxford Immunotec, Oxford, Regne Unit). Els dos principals avantatges d'aquests testos són, per una banda, que els antígens en els quals es basen no es troben en les soques de BCG ni en la majoria de micobacteris no tuberculosos i, per l'altra, que utilitzen controls negatius i positius per identificar possibles reaccions inespecífiques i falsos negatius (28). Algunes de les limitacions són el seu cost elevat, la necessitat de fer punció venosa, la dificultat en la seva interpretació i la manca de reproductibilitat. A més a més, en l'edat pediàtrica i en pacients amb infecció per VIH amb $CD4 \leq 200$ cèl·lules/ μ l, hi ha un major nombre de resultats indeterminats (29)(30)(31)(32).

Diagnòstic de la tuberculosi pulmonar en pacients simptomàtics

El diagnòstic de la TB en pacients simptomàtics es realitza per microscòpia de bacils amb àcid alcohol resistents o AFB (de l'anglès *Acid Fast Bacilli*) de l'esput, test d'amplificació d'àcids nucleics, per confirmar la sospita diagnòstica després de realitzar la microscòpia i finalment el cultiu de l'esput.

Per a la determinació d'AFB a la microscòpia de l'esput, es requereixen tres mostres d'entre 5 i 10 ml per poder establir el diagnòstic, perquè amb cada mostra addicional augmenta la sensibilitat de la tècnica (8). Aquesta sensibilitat també augmenta si la mostra s'obté al matí, si es processen mostres concentrades i si es fa microscòpia amb fluorescència (33)(34)(35). La sensibilitat d'aquesta tècnica és aproximadament del 70% mentre que la seva especificitat és $\geq 90\%$.

Els tests d'amplificació d'àcids nucleics permeten una confirmació diagnòstica ràpida que la infecció per micobacteris és efectivament causada pel complex Mtb. La sensibilitat d'aquests tests és del 96% i l'especificitat del 85% quan la microscòpia d'AFB és positiva (36). Els pacients amb microscòpia d'AFB positiva, un test d'amplificació d'àcids nucleics negatiu fa poc probable una TB pulmonar mentre que, en pacients amb microscòpia d'AFB negativa i sospita de malaltia per TB intermèdia o alta, la positivitat del test d'amplificació d'àcids nucleics pot ser utilitzada com presumpta evidència de malaltia. La seva negativitat, no obstant, no l'exclou (8).

El cultiu de l'esput és el criteri de referència pel diagnòstic de la TB. El cultiu pot ser líquid o sòlid. Es recomanen els dos cultius de les tres mostres obtingudes i, com a mínim, cal fer el cultiu líquid d'aquestes tres mostres (8).

Tractament de la tuberculosi pulmonar

El tractament de la TB pulmonar es divideix en dues fases. En la primera es pretén disminuir el nombre de bacils, per reduir la morbiditat, prevenir la mortalitat del pacient i reduir la capacitat d'infectar altres individus, però també prevenir les resistències a fàrmacs. La segona té com a finalitat prevenir les recaigudes.

El tractament de primera línia de la TB pulmonar sensible és la combinació d'isoniazida, rifampicina, etambutol i pirazinamida durant dos mesos i posteriorment isoniazida i rifampicina durant quatre mesos.

Des dels anys noranta, han anat apareixent successives soques de Mtb resistents a múltiples fàrmacs. Hi ha resistències a un únic fàrmac o a múltiples fàrmacs. Aquestes resistències condicionen els tractaments farmacològics.

Actualment, es defineixen la TB amb resistència a isoniazida, la de RR-TB, soques que presenten resistència a rifampicina, sense resistència concomitant a isoniazida i la MDR-TB, amb resistència a, com a mínim, isoniazida i rifampicina.

La pre-XDR-TB correspon a soques que són MDR i RR-TB que també són resistents a alguna de les fluoroquinolones.

La XDR-TB es defineix actualment com la TB causada per soques que són MDR-TB i RR-TB, que també són resistents a les fluoroquinolones i al menys a un dels fàrmacs de grup A, levofloxacina, moxifloxacina, bedaquilina i linezolid. Aquests pertanyen al grup de fàrmacs més potents de la segona línia de tractament de les formes de TB resistents a fàrmacs. Hi ha diferents règims de tractament de la TB pulmonar resistent a la primera línia de fàrmacs. Són tractaments més llargs i més cars. Els tractaments bàsics classifiquen en:

1. tractaments de pacients amb TB pulmonar sensible a rifampicina però resistent a isoniazida, tractaments curts, de nou-dotze mesos, per via oral, amb conjunt de fàrmacs, entre els quals hi ha bedaquilina, en pacients MDR/RR-TB (37).

2. tractaments més llargs que s'utilitzen en pacients no candidats a tractaments curts i per via oral, incloent aquells pacients amb resistència a fluoroquinolones. Aquests últims són habitualment tractaments individualitzats.

De manera molt esquemàtica, els pacients amb TB pulmonar sensible a rifampicina però resistents a isoniazida reben com a tractament bàsic rifampicina, etambutol pirazinamida i levofloxacina.

Els pacients amb MDR/RR-TB poden rebre un tractament curt, que conté bedaquilina i fàrmacs via oral com la levofloxacina o la moxifloxacina, la clofazimina, l'etionamida, l'etambutol, isoniazida (dosis altes) i pirazinamida durant quatre mesos i cinc mesos de levofloxacina o moxifloxacina, etambutol i prazinamida. La bedaquilina s'administra durant 6 mesos.

Actualment, només es disposa de la vacuna de BCG que protegeix de les formes disseminades greus de TB a l'edat pediàtrica. No protegeix de la TB pulmonar en adults.

Els tractaments preventius de pacients amb ITBL poden ser amb rifapentina i isoniazida amb una dosi setmanal durant tres mesos, rifampicina i isoniazida diària durant tres mesos, rifapentina i isoniazida diària durant un mes, rifampicina en dosi diària durant 4 mesos o isoniazida en dosi diària durant 6 mesos.

1.4. Avaluació radiològica

1.4.1. Radiografia de tòrax normal

La R.X de tòrax és encara actualment l'estudi d'imatge que es realitza amb major freqüència. És relativament barata i els equips portàtils permeten realitzar-la a gairebé qualsevol lloc. Segueix sent l'exploració radiològica bàsica en l'estudi inicial de la patologia pulmonar. L'avaluació de la R.X de tòrax ha de ser metòdica, rigorosa, precisa i acurada. Per poder identificar totes les estructures anatòmiques visibles i reconèixer i localitzar les lesions toràciques és indispensable tenir un coneixement exhaustiu de l'anatomia i la semiologia radiològiques.

Per altra banda, la correlació clínic-radiològica ajuda a establir un correcte diagnòstic radiològic. En el context clínic del pacient amb sospita clínica de TB pulmonar o en el

seguiment dels pacients ja diagnosticats, el coneixement per part del radiòleg de patologies pulmonars concomitants, de l'existència de procediments intervencionistes o de tractaments mèdics o quirúrgics previs permet una millor avaluació radiològica.

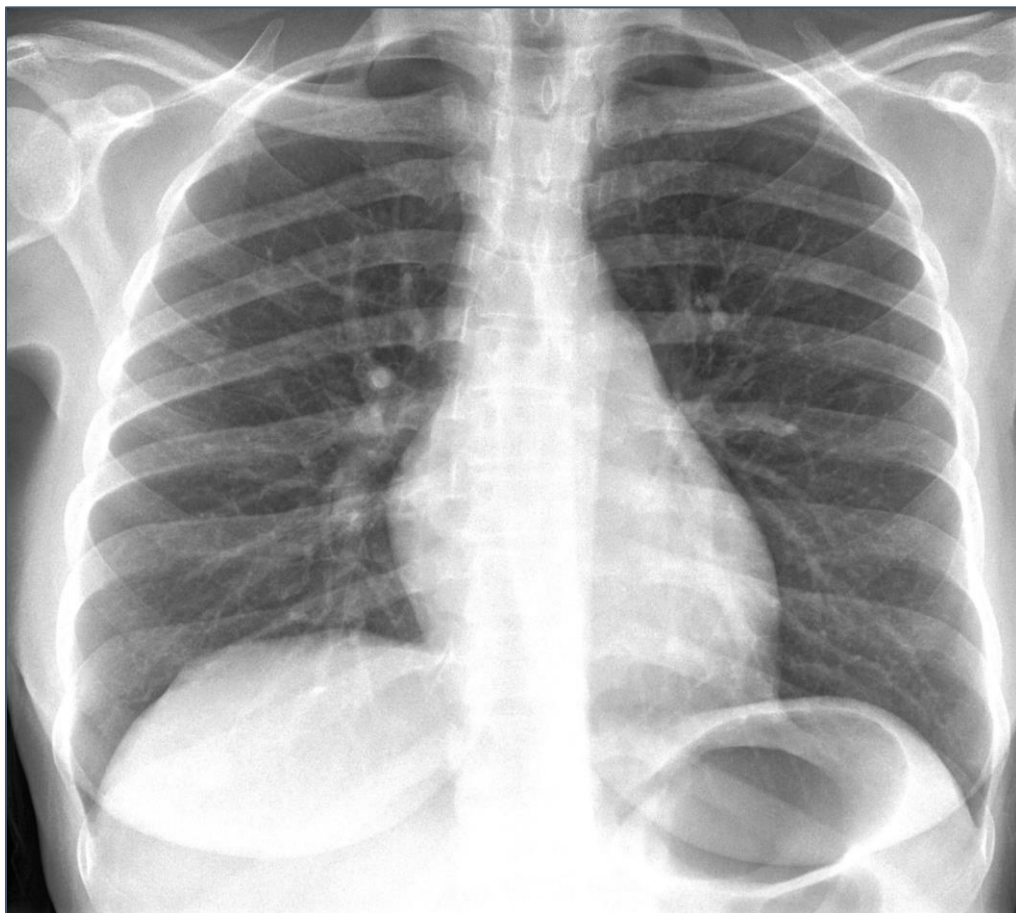


Figura 3. R.X de tòrax PA.

El coneixement de l'anatomia radiològica del tòrax ha de permetre avaluar si una imatge radiològica és atribuïble a un defecte tècnic, a una imatge de composició o a una variant anatòmica de la normalitat. Hi ha àrees de la R.X de tòrax que són de més difícil avaluació: els vèrtex pulmonars, els hils pulmonars, l'àrea retrocardíaca i l'àrea subdiafragmàtica.

Als vèrtex pulmonars conflueixen diverses estructures anatòmiques. La densitat ha de ser simètrica en ambdós vèrtex i la asimetria de densitats ha de plantejar la possibilitat de lesions òssies o pleuropulmonars en aquesta localització. Els hils pulmonars han de tenir una densitat similar, un augment de mida o densitat o una alteració en la seva

morfologia, com per exemple una nodularitat, han de fer sospitar patologia a aquest nivell. L'àrea retrocardíaca a la projecció posteroanterior ha de ser homogènia i s'han de veure vasos i una inhomogeneïtat pot correspondre a una lesió retrocardíaca. A l'àrea subdiafragmàtica la densitat ha de disminuir gradualment en sentit craniocaudal. L'alteració d'aquesta gradació de densitat pot estar en relació amb una lesió posterior dels lòbuls inferiors.

L'estudi estàndard de R.X de tòrax es compon de dues imatges: la R.X de tòrax posteroanterior (PA) i la R.X de tòrax lateral.

La R.X de tòrax PA es realitza amb el pacient dempeus amb la part anterior del tòrax més propera a la placa radiogràfica o detector digital i el tub de R.X allunyat 1,8 m., de manera que la magnificació és menor i la nitidesa és major (Figura 3).

La R.X de tòrax lateral es realitza amb el costat esquerre més proper a la placa, per convenció. Quan el pacient no es pot mantenir en bipedestació o està enllitat, es fa una única radiografia i, en aquest cas, és anteroposterior (AP), cosa que augmenta la magnificació i disminueix la nitidesa, sent l'avaluació radiològica més difícil (38). En l'àmbit dels estudis de cribratge de la TB, es postula la utilització d'una única projecció, la R.X de tòrax PA (39).

Es poden realitzar altres imatges del tòrax en casos concrets, en decúbit lateral i en espiració.

La projecció en decúbit lateral és útil en pacients amb sospita de petit embassament pleural. Aquest és visible amb més dificultat en bipedestació, perquè queda aposat al diafragma per l'efecte de la gravetat, però en decúbit lateral, el líquid es desplaça al llarg del marge més declivi de l'hemitòrax, cosa que permet identificar-lo. La R.X de tòrax PA o AP en espiració facilita el diagnòstic del pneumotòrax petit perquè es visualitza millor al disminuir el volum pulmonar.

A una R.X de tòrax es valoren diferents estructures anatòmiques seguint una sistemàtica de lectura radiològica: el marc ossi, la pleura, els angles costofrènics i el diafragma, els hils pulmonars i l'arbre traqueobronquial, parènquima i vasos.

1. Marc Ossi

El marc ossi de la caixa toràcica comprèn fonamentalment tres tipus d'estructures: les costelles, l'estèrnum i la columna vertebral que es descriuen detalladament perquè la

seva avaluació sovint pot aportar informació addicional útil per al diagnòstic de les malalties pulmonars. Les clavícules i l'articulació glenohumeral amb l'escàpula i part de l'húmer són també visibles a la radiografia de tòrax.

Les costelles han de ser visibles en tota la seva longitud. El marge superior de la costella es veu nítid mentre que el marge inferior, sovint, ho és menys perquè just per sota d'aquest transcorre el paquet vascular i nerviós, de densitat aigua (parts toves) cosa que disminueix el contrast. Les costelles s'articulen amb l'estèrnum pels cartílags costals que no són visibles habitualment en la R.X de tòrax, a menys que estiguin calcificats, cosa que es dona en pacients habitualment d'edat avançada. Els arcs costals anteriors i posteriors s'entrecreuen superposant-se als parènquimes pulmonars a les radiografies posteroanterior o anteroposterior. Aquest encreuament delimita uns rombes de parènquima pulmonar que cal avaluar detingudament i que són menys densos (aire) que la superposició de les costelles (os) (Figura 4). L'augment de densitat en aquests rombes pot indicar patologia pulmonar.

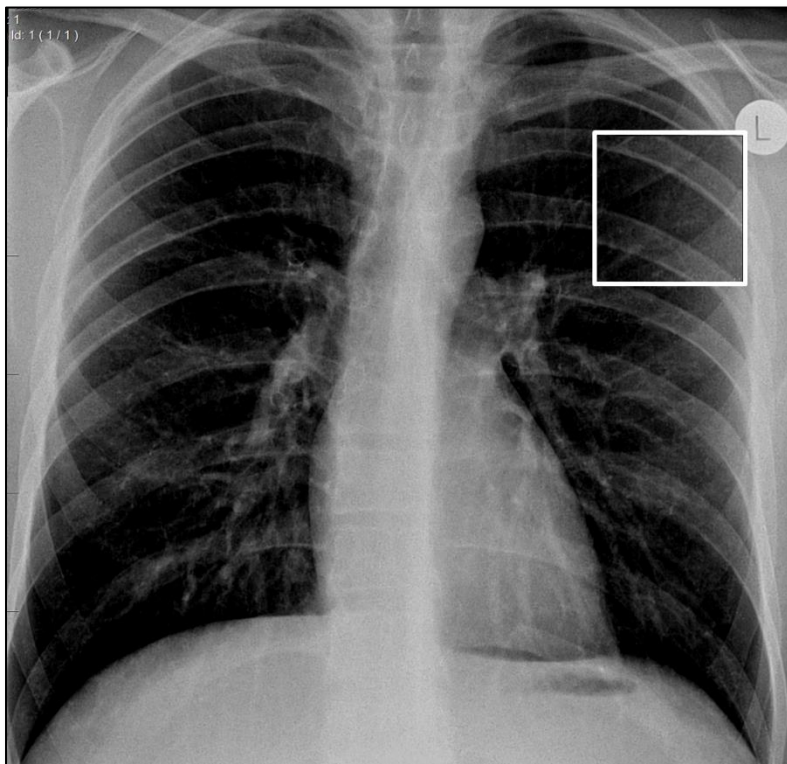


Figura 4. R.X de tòrax PA. Es mostra, ampliada, l'àrea de pulmó en forma de rombe, menys densa que els marges ossis de les costelles.

La columna vertebral s'identifica a les radiografies posteroanterior o anteroposterior a través de la silueta cardíaca. A la radiografia lateral, la densitat dels cossos vertebrals ha d'anar disminuint progressivament en sentit craneocaudal (Figura 5). Un canvi en aquesta gradació amb un augment de densitat en la part més inferior dels cossos vertebrals pot indicar lesió pulmonar del lòbul inferior esquerre de difícil visualització a les radiografies posteroanterior o anteroposterior on es projecta retrocardíaca, una de les àrees de difícil avaluació.



Figura 5. R.X de tòrax lateral. Disminució progressiva de la densitat dels cossos vertebrals. Línia retroesternal normal.

L'estèrnum només es visualitza correctament a la radiografia lateral de tòrax. L'alerta sobre la seva integritat pot venir donada per l'augment de gruix de la línia retroesternal que està delimitada pel marge ossi posterior de l'estèrnum i la pleura parietal (Figura 5). Quan aquesta és major de 1-3 mm. indica patologia com per exemple hematoma en el context de pacient traumàtic amb fractura esternal o component de parts toves en lesió òssia lítica metastàtica en pacient amb neoplàsia coneguda.

2. Pleura, angles costofrènics i diafragma

La pleura està formada per dues capes, visceral i parietal, que conformen un espai virtual que conté pocs mil·lilitres de líquid. Les cissures lobars són invaginacions de la pleura visceral que divideixen els pulmons en lòbuls. La cissura menor, al pulmó dret, té una orientació horitzontal mentre que les cissures majors, a tots dos pulmons, la tenen obliqua. Una malformació congènita, en el desenvolupament embrionari, el descens de la vena àziga al tòrax arrossega quatre fulles pleurals, causant un replec que s'identifica a la radiografia del tòrax com una línia entre el mediastí superior i el lòbul superior dret amb una densitat aigua, arrodonida, en el seu marge més caudal que correspon a la vena àziga (Figura 6).



Figura 6. R.X de tòrax PA. Cissura del lòbul de la vena àziga.

Els sinus costofrènics han de veure's com angles aguts i ben definits tant a la radiografia posteroanterior o anteroposterior com en la lateral. La presència de petites quantitats de líquid pleural no serà visible a la R.X de tòrax PA però si, en la R.X lateral, on s'identificarà una obliteració del si costofrènic posterior. Quan augmenta la

quantitat de líquid, s'oblitera a més a més el si costofrènic lateral, de manera que la R.X PA detectarà aquest embassament.

El diafragma dret és lleugerament més alt que l'esquerre en totes dues projeccions. A la radiografia lateral, la part anterior de l'hemidiafragma esquerre s'esborra pel contacte que manté amb el cor (signe de la silueta).

3. Hils pulmonars i finestra aòrticopulmonar

Els hils pulmonars són dues estructures de densitat aigua que es troben a banda i banda de la silueta cardíaca.

L'hil pulmonar dret es localitza lleugerament inferior respecte a l'esquerre. Pot estar a la seva mateixa alçada però mai per sobre. Està format per la vena lobar superior dreta i per l'artèria lobar descendent. Totes dues estructures en les projeccions posteroanterior o anteroposterior de la R.X de tòrax presenten una morfologia que delimita un angle còncav cap al pulmó. La pèrdua d'aquesta concavitat indica patologia, habitualment, presència d'adenopaties, de massa pulmonar hilar o d'aneurisma de l'artèria pulmonar.

L'hil pulmonar esquerre està format per l'artèria pulmonar esquerra i les seves branques, observant a la projecció posteroanterior o anteroposterior com l'artèria pulmonar esquerra es localitza per sobre del bronqui principal esquerre. A la radiografia lateral, l'hil pulmonar dret s'identifica com una imatge arrodonida anterior a la carina mentre que l'esquerre en forma tubular arquejada és posterior a la carina i més alt que el dret.

La finestra aòrticopulmonar és l'espai entre l'artèria pulmonar esquerra i l'arc aòrtic. L'ocupació d'aquest espai amb un augment de densitat o convexitat pot indicar la presència d'adenopaties.

4. Arbre traqueobronquial, parènquimes pulmonars i vasos

La tràquea s'identifica com una estructura tubular vertical de densitat aire a la línia mitja superior del tòrax i és rectilínia, excepte en pacients d'edat avançada on es veu desplaçada cap a la dreta per la crossa aòrtica elongada. Distalment es bifurca a la carina formant els dos bronquis principals, dret i esquerre, visibles a la R.X de tòrax PA i AP. El bronqui intermediari és també visible mentre que els bronquis més distals no són visibles. Els bronquis dels lòbuls superior dret i esquerra s'identifiquen a la

radiografia lateral com imatges de densitat aèria arrodonida la primera d'elles al marge més inferior de la columna aèria traqueal i la segona més caudal o posterior.

Els parènquimes pulmonars són de densitat aire i s'hi identifiquen imatges lineals de densitat aigua que corresponen als vasos sanguinis. Aquests van disminuint de gruix des del centre a l'alçada dels hils pulmonars cap a la perifèria, sense poder distingir quins són arterials i quins venosos (40). Els vasos s'han d'identificar també clarament en l'àrea retrocardíaca a l'hemitòrax esquerre. Quan no es visualitzen cal descartar patologia en aquesta localització.

A més a més del sistema arterial pulmonar que transcorre paral·lel a l'arbre bronquial, hi ha les estructures venoses pulmonars, dues venes dretes i dues esquerres que conflueixen a l'aurícula esquerra. Són més amples i en disposició horitzontal en els lòbuls inferiors i, en bipedestació, els vasos dels lòbuls inferiors són més prominents que els dels lòbuls superiors (per efecte hidroestàtic).

1.4.2. Radiografia de tòrax en la tuberculosi

El diagnòstic amb la R.X de tòrax es va iniciar al segle XIX amb el descobriment dels Raigs X per Roentgen i la fluoroscòpia i va tenir un gran impuls a principis del segle XX, amb el desenvolupament del tub de Raigs X de Coolidge, de la graella de Potter-Bucky i de la pantalla intensificadora. Molt aviat, es va veure la importància que podia tenir en el diagnòstic de la TB pulmonar. Ja al 1910, L.G. Cole va dir "La qüestió no és qui té TB, sinó com és i quina extensió té la lesió i si és activa o inactiva. Si la TB pot ser diagnosticada tant aviat i tant acuradament com ara sembla i, si es pot determinar amb un grau raonable de certesa si la malaltia avança, és estable o s'està resolent, sembla que la qüestió del diagnòstic de la TB pulmonar incipient està resolt" (3).

Durant tot el segle XX i fins l'actualitat la R.X de tòrax ha estat un dels pilars del diagnòstic de la tuberculosi pulmonar. És una modalitat d'imatge ràpida, de baix cost, que permet detectar patologia amb facilitat. És una bona eina pel cribratge de la TB per la seva alta sensibilitat, superior a la del cribratge clínic de la TB. No obstant, no hi ha troballes patognomòniques i, per tant, l'especificitat és baixa (41). Cal remarcar també que en un 15% de pacients amb TB pulmonar provada, la R.X de tòrax pot ser normal.

Encara a dia d'avui, en l'algoritme diagnòstic de la TB, la R.X de tòrax juga un paper clau. Es pot establir que, en un pacient amb símptomes i/o amb factors de risc pel

desenvolupament d'una TB activa, com per exemple un contacte estret amb un pacient amb TB activa o una possible coinfecció per VIH, la R.X de tòrax i la determinació de l'estat del pacient respecte al VIH, poden ser els primers passos a realitzar. Si la R.X és patològica o hi ha una alta sospita diagnòstica, cal fer una determinació per microscòpia d'AFB i cultiu per Mtb. Si s'estableix el diagnòstic microbiològic positiu per a TB, cal iniciar tractament; si és negatiu, cal consultar una unitat especialitzada per seguir amb els procediments diagnòstics adients.

A la R.X de tòrax, en el moment del diagnòstic, la TB pulmonar pot presentar-se amb un patró parenquimatós i/o amb afectació adenopàtica i/o amb afectació pleural. En el seguiment, és important conèixer la semiologia radiològica de les formes de presentació de la TB pulmonar no activa i els possibles canvis secundaris a tractament.

Clàssicament, la TB pulmonar s'ha classificat en primària quan la malaltia apareix coincidint amb l'exposició inicial al bacil tuberculós i en post-primària, quan apareix per la reactivació d'un focus previ o per la reinfecció amb una segona soca de Mtb.

La TB primària es presenta en pacients que no han estat prèviament exposats al Mtb. Històricament era més freqüent a l'edat pediàtrica (10)(42), encara que hi ha hagut un augment de casos de TB primària en adults, amb una prevalença d'entre 24 i 34% dels casos de TB en adults (43).

La TB post-primària es dona en pacients que ja han estat prèviament en contacte amb el Mtb i que presenten una reinfecció o una reactivació d'una ITBL. En països endèmics, és més freqüent la reinfecció, mentre que, en àrees no endèmiques, és més freqüent la reactivació.

Tot i que, antigament, es considerava que es tractava de dues entitats distintes tenint en compte la simptomatologia clínica i les troballes anatomopatològiques i per imatge, actualment se sap que les troballes radiològiques a la R.X de tòrax estan en relació amb l'estat immunitari del pacient més que amb la cronologia, antiga o recent, de la infecció per Mtb (44). No obstant, segueix vigent a la literatura actual aquesta descripció clàssica de les troballes radiològiques de la TB pulmonar. Les troballes radiològiques de la TB primària i de la post-primària es poden solapar. És més important posar èmfasi, des d'un punt de vista del maneig del pacient, en la identificació d'aquells pacients que tenen malaltia activa i que cal tractar. que

determinar si aquestes troballes radiològiques corresponen a una TB primària o post-primària.

La TB pot presentar-se amb diferents patrons radiològics: patrons parenquimatosos, afectació adenopàtica i afectació pleural.

1. Patrons parenquimatosos

La literatura radiològica segueix emprant els termes de TB primària i TB postprimària tot i saber actualment que les troballes radiològiques depenen de l'estat immunitari més que de la cronologia de la infecció. Es per això que, d'ara endavant en aquest treball, s'utilitzarà aquesta descripció clàssica de les formes de presentació de la TB pulmonar.

La **TB pulmonar primària** pot presentar-se com opacitats lineals o nodulars, petites consolidacions d'espai aeri irregular o consolidació lobar (Figura 7).

La consolidació d'espai aeri s'identifica a la R.X de tòrax com un augment de densitat de marges mal definits que pot presentar broncograma aeri, es pot donar en qualsevol dels lòbuls pulmonars, sense que hi hagi una predilecció clara per la localització en els diferents lòbuls pulmonars (45). Tot i així l'afectació dels lòbuls mig i inferiors és suggestiva d'aquesta infecció, sobretot quan es presenta en adults (23). Quan hi ha consolidació lobar, aquesta pot ser indistingible de la pneumònia bacteriana. No obstant, la presència d'adenopaties hilars o paratraqueals dretes són característiques de la TB; la manca de resposta al tractament antibiòtic també ha de fer sospitar el diagnòstic de TB pulmonar.

La cavitació, poc freqüent en la TB primària (29%) (46), es dona sobre una consolidació prèvia. Es defineix com una cavitat aèria de mida variable, de parets inicialment gruixudes.

La resolució d'aquestes manifestacions radiològiques és generalment completa, però pot ser lenta i allargar-se fins els dos anys. En alguns casos, pot quedar una cicatriu residual, és el focus o tubercle de Ghon, que pot calcificar. En d'altres casos, es produeixen opacitats d'aspecte nodular que poden calcificar i que anomenem tuberculomes.



Figura 7. R.X de tòrax PA en bipedestació. Condensació amb broncograma aeri al lòbul superior esquerre i adenopaties hilars esquerres.

A la **TB post-primària**, les consolidacions d'espai aeri són una constant i predominen a segments apicals i posteriors dels lòbuls superiors i als segments superiors dels lòbuls inferiors (46). Sovint, l'afectació és de més d'un segment i l'afectació pot ser bilateral en un 33-66% dels casos (23). S'associen sovint a cavitats, que són la troballa radiològica més característica de la TB postprimària (Figura 10). Amb el tractament, aquestes cavitats poden resoldre's o, quan persisteixen, s'observa un aprimament de les seves parets que pot ser extrem i dificultar el diagnòstic diferencial entre una cavitat i una bulla. En aquests casos, el seguiment amb la R.X de tòrax és la clau i determinarà l'estabilitat de les lesions o l'activitat de la malaltia.

Els tuberculomes que es poden veure a la TB primària també poden identificar-se en la TB post-primària. Són nòduls ben definits de mida variable, entre 0,5 i 4 cm., de marges ben definits, poden calcificar en un 30% de casos i poden presentar lesions satèl·lit fins en un 80% de casos.

La disseminació endobronquial és la conseqüència de la comunicació d'una àrea de necrosi caseosa alveolar o adenopàtica amb l'arbre bronquial. Radiològicament, s'identifica com petits nòduls mil·limètrics, entre 2 i 4 mm., de distribució segmentària o lobar, més sovint a les àrees més declivis del pulmó. La R.X de tòrax és menys sensible en la detecció d'aquesta forma de presentació, tot i que, quan s'identifica, és una bona indicadora d'activitat de la malaltia.

La TB miliar és una forma de presentació poc freqüent però greu, que pot ser mortal, de la TB. És la conseqüència d'una disseminació limfàtica i hematògena extensa de la infecció per Mtb. En John Jacob Manget, el 1700, va donar nom a aquesta entitat en observar la semblança de les troballes anatomopatològiques amb l'aparença de les llavors de mill (47). A l'era preantibiòtica, era una forma de presentació freqüent a l'edat pediàtrica. Actualment, es presenta més sovint en adolescents i adults joves, en persones d'edat avançada i en pacients immunocompromesos (47). La R.X de tòrax pot ser normal inicialment. El patró radiològic típic és el d'incomptables petits nòduls mil·limètrics (2-3 mm.) distribuïts de forma difusa a tots dos pulmons, amb lleu predomini basal (Figura 8) .

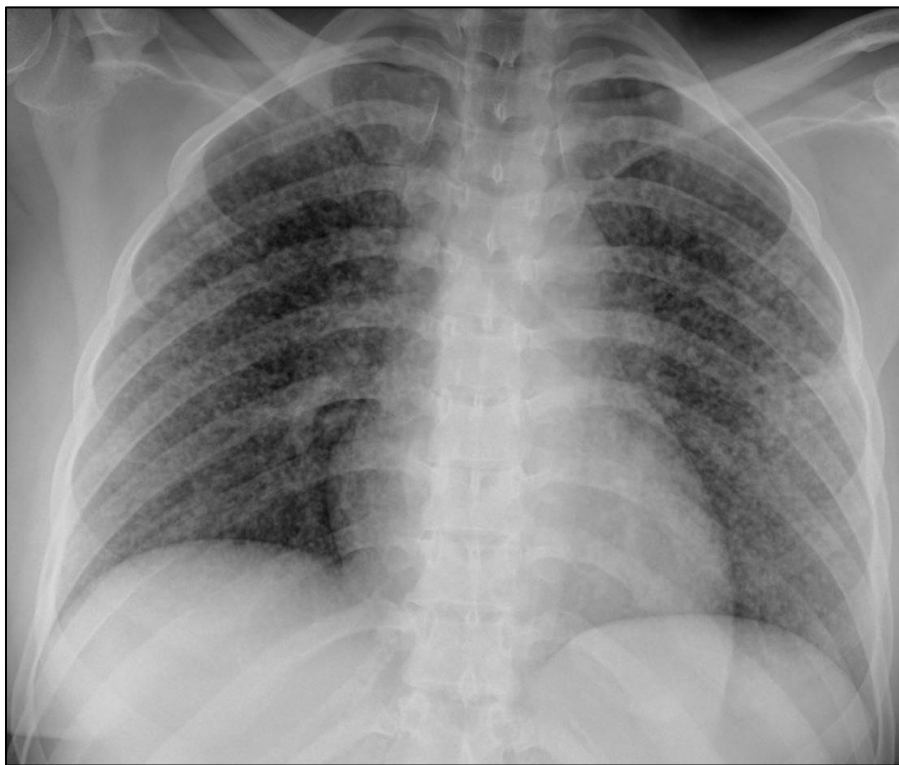


Figura 8. R.X de tòrax PA. TB miliar. incomptables petits nòduls mil·limètrics distribuïts de forma simètrica a tots dos pulmons.

A més a més dels tuberculomes i les cavitats de parets fines, la TB pot causar cicatrització i destrucció pulmonar. Les cicatrius pulmonars s'identifiquen a la R.X de tòrax com lesions lineals denses i nòduls fibrosos (Figura 9). La conseqüència de la cicatrització és la pèrdua de volum o atelèctasi dels lòbuls superiors amb retracció dels hils pulmonars i desplaçament mediastínic ipsilateral. Aquest mecanisme de tracció pot causar també bronquièctasis que són dilatacions bronquials. Es pot observar hiperinsuflació compensatòria dels lòbuls inferiors (48).

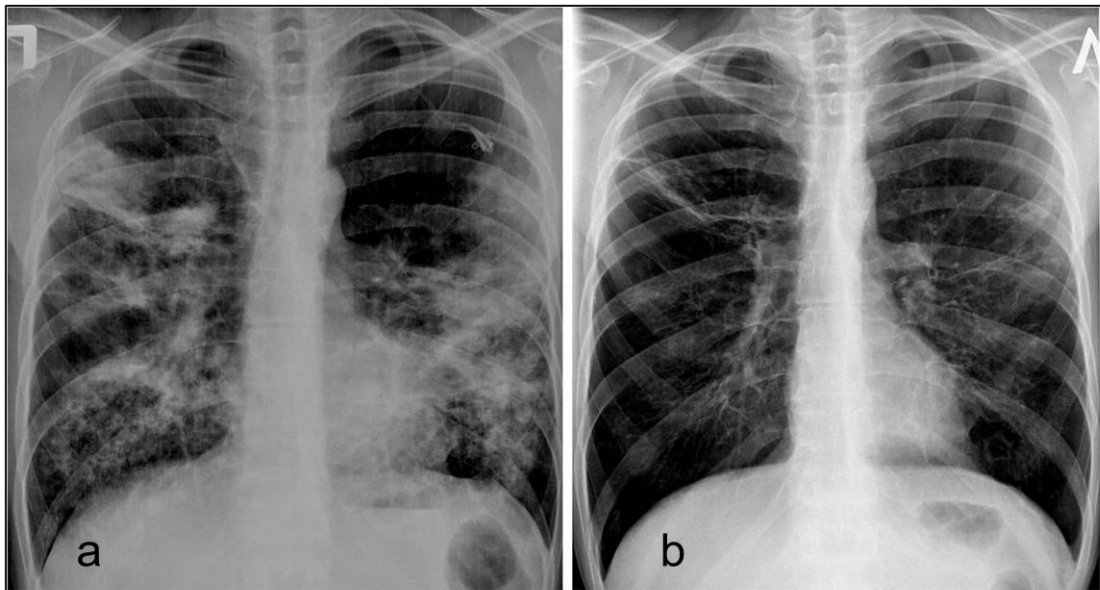


Figura 9. a. R.X de tòrax PA amb consolidacions bilaterals. b. En un control evolutiu s'observen bandes denses a tots dos lòbuls superiors i nòdul fibrós a lòbul superior esquerre.

2. Afectació Adenopàtica

L'afectació adenopàtica a la TB és la forma de presentació radiològica més freqüent en la TB primària i és gairebé una constant a l'edat pediàtrica, on s'identifica en un 96% dels casos i menys freqüent en els adults, amb una freqüència del 43% (44). Es característicament l'afectació en forma d'adenopaties paratraqueals dretes i hilars que, en aproximadament un terç dels casos són bilaterals.

A la R.X de tòrax, les adenopaties paratraqueals dretes s'identifiquen com un engruïment de la línia paratraqueal dreta major de 3 mm. o bé amb un marge convex, mentre que les adenopaties hilars s'observen com un augment de volum i/o densitat dels hils pulmonars (Figura 10). Les adenopaties es resolen més lentament que l'afectació parenquimatosa amb el tractament i poden calcificar, habitualment després

dels sis mesos posteriors a l'inici de la infecció. El complex de Ranke es descriu com un focus o tubercle de Ghon amb adenopaties hilars calcificades i és suggestiu de TB prèvia, encara que també pot correspondre a histoplasmosi (45).

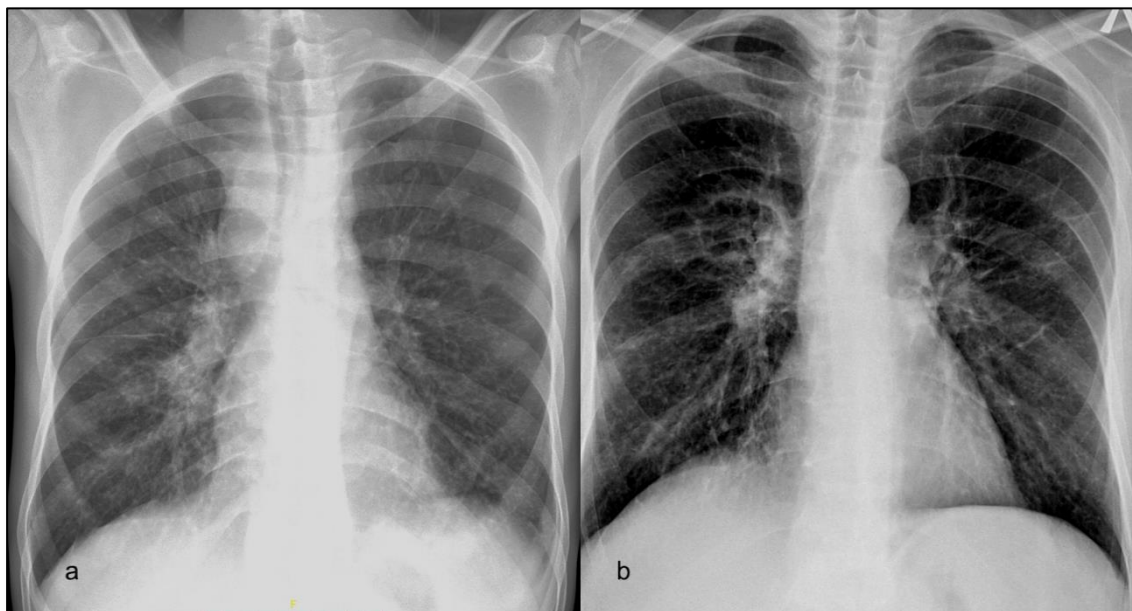


Figura 10. R.X de tòrax PA. a. Engruiximent i convexitat de la línia paratraqueal dreta per la presència d'adenopaties. b. Voluminosa cavitat al lòbul superior dret i augment de densitat i convexitat de l'hil pulmonar dret per adenopaties hilars.

3. Afectació pleural

La pleura s'afecta a la TB primària, en un 24% dels casos i a la post-primària en un 18% dels casos (49). És excepcional en nadons i lactants i és menys freqüent en l'edat pediàtrica que en els adults. L'afectació és, en la majoria dels casos, unilateral i pot ser aïllada o associada a afectació parenquimatosa i/o adenopàtica. Les complicacions de l'embassament pleural, com l'empiema, la fistulització i l'afectació de paret toràcica són rares i són formes d'afectació pleural crònica, sent el més característic l'empiema *necessitatis*. S'hi associen calcificacions de la pleura parietal. El fibrotòrax és l'engruiximent difús i calcificació de la pleura que és generalment indicatiu de TB no activa. L'afectació de la pleura a la TB no activa és l'engruiximent pleural, apical, sovint bilateral i asimètric.

L'avaluació de l'embassament pleural a la R.X de tòrax és aproximada i s'han descrit diferents mètodes per a la seva quantificació.

L'embassament pleural no és visible a la R.X de tòrax fins que no hi ha com a mínim 20 ml de líquid pleural. S'identifica a la R.X lateral en forma d'obliteració del sí costofrènic posterior que és la porció més declivi de l'espai pleural a la R.X en bipedestació, quan hi ha 50 ml de líquid. L'obliteració del sí costofrènic lateral a la R.X de tòrax PA en bipedestació es produeix quan hi ha aproximadament 200 ml de líquid pleural. Quan l'embassament és de 500 ml, s'identifica a la R.X de tòrax PA en bipedestació com una pèrdua del contorn o una elevació de l'hemidiafragma (50) (51). També es pot avaluar tenint en compte l'alçada del menisc respecte a l'hemidiafragma. Quan el menisc de líquid es troba per sota de l'hemidiafragma, la quantitat de líquid pleural és aproximadament de 100 ml; quan està a l'alçada de l'hemidiafragma és de 250 ml aproximadament. Si l'embassament pleural es presenta com una elevació de l'hemidiafragma, de mitjana hi hauria aproximadament 650 ml de líquid pleural (52). Aquestes quantificacions tenen unes desviacions estàndard grans. Per altra banda, es considera, a la pràctica clínica, que un embassament és massiu quan requereix col·locació de drenatge (Figura 11).

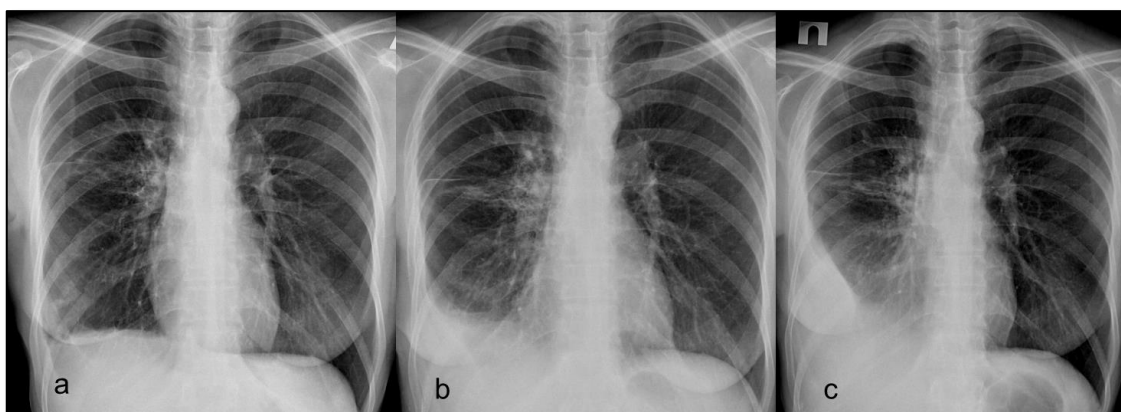


Figura 11. R.X de tòrax PA. Infiltrat pulmonar dret, parahilar, i embassament pleural dret. a. Obliteració del sí costofrènic lateral dret. b. Embassament pleural dret, subpulmonar i cissural. c. Embassament massiu que va requerir drenatge pleural.

TB pulmonar en pacients immunocompromesos

Els pacients amb immunosupressió tenen un risc més gran de patir una TB. Els pacients amb infecció per VIH que desenvolupen una TB activa són generalment pacients amb ILTB prèvia i tenen entre 20 i 30 vegades més possibilitats de desenvolupar una TB activa que els pacients sense infecció per VIH. Les troballes radiològiques en aquests pacients depenen del seu grau d'immunosupressió, sent habitualment formes de presentació semblants a la TB que es descriuen clàssicament

com primàries. No obstant, en pacients amb immunosupressió greu, fins un 10% dels casos presenten R.X de tòrax sense alteracions (53).

La TB mil·liar és també més freqüent. Els pacients amb coinfecció per VIH i TB en tractament amb antiretroviral combinat d'alta efectivitat poden presentar un empitjorament clínic paradoxal per augment dels limfòcits CD4 i disminució de la càrrega viral, amb empitjorament radiològic en forma adenopaties laterocervicals i mediastíniques, empitjorament dels infiltrats alveolars i embassament pleural (54)(44)(54).

TB pulmonar en pacients amb MDR-TB i XDR-TB

Les troballes radiològiques de la TB pulmonar en pacients amb MDR-TB o XDR-TB són similars a les dels pacients amb TB sensible, sent les cavitats, la troballa més freqüent (55). Les cavitats són més freqüents i més grans en pacients amb XDR-TB que en els que pateixen una MDR-TB (56).

Quan, a més a més, hi ha coinfecció pe VIH, les troballes són habitualment infiltrats, embassament pleural i adenopaties (57).

Canvis post-quirúrgics

Durant la primera meitat del segle XX, el tractament quirúrgic de la TB pulmonar era fonamental en el maneig dels pacients. Posteriorment, amb els fàrmacs eficaços pel tractament mèdic de la TB pulmonar, la cirurgia va perdre protagonisme. No obstant, actualment, el tractament quirúrgic de la TB pulmonar torna a ser una opció terapèutica a causa de l'augment global de pacients amb MDR-TB i XDR-TB. En aquests contextos clínics, el tractament mèdic pot no ser efectiu i desencadenar una greu malaltia pulmonar. Aquest escenari és més freqüent en els països d'Europa de l'Est. El 2014, des de l'OMS es van establir unes recomanacions per al tractament quirúrgic de pacients amb TB (58), tot i que no hi recomanacions basades en l'evidència per la manca d'assaigs clínics controlats i aleatoritzats en aquest camp. El tractament quirúrgic pot consistir en la resecció o el col·lapse del parènquima afectat.

Pel que fa a les indicacions de resecció quirúrgica es va establir que:

- La cirurgia és una opció en pacients amb TB pulmonar amb cavitats amb excreció continuada de Mtb, confirmada per microscòpia o cultiu i test de sensibilitat, després de quatre / sis mesos.

- La resecció pulmonar combinada amb un tractament pre-operatori i post-operatori amb fàrmacs anti TB en pacients amb MDR-TB i XDR-TB pot ser efectiva fins i tot en contextos clínics complexos.
- La resecció pulmonar es pot i s'ha de considerar quan el tractament mèdic ha fracassat, quan la malaltia pulmonar és prou localitzada per permetre una resecció anatòmica i quan el pacient té una funció pulmonar preservada amb un risc quirúrgic acceptable.

Quan no es pot fer resecció quirúrgica per malaltia pulmonar extensa, es pot avaluar la indicació de les tècniques de col·lapse pulmonar (Figura 12).

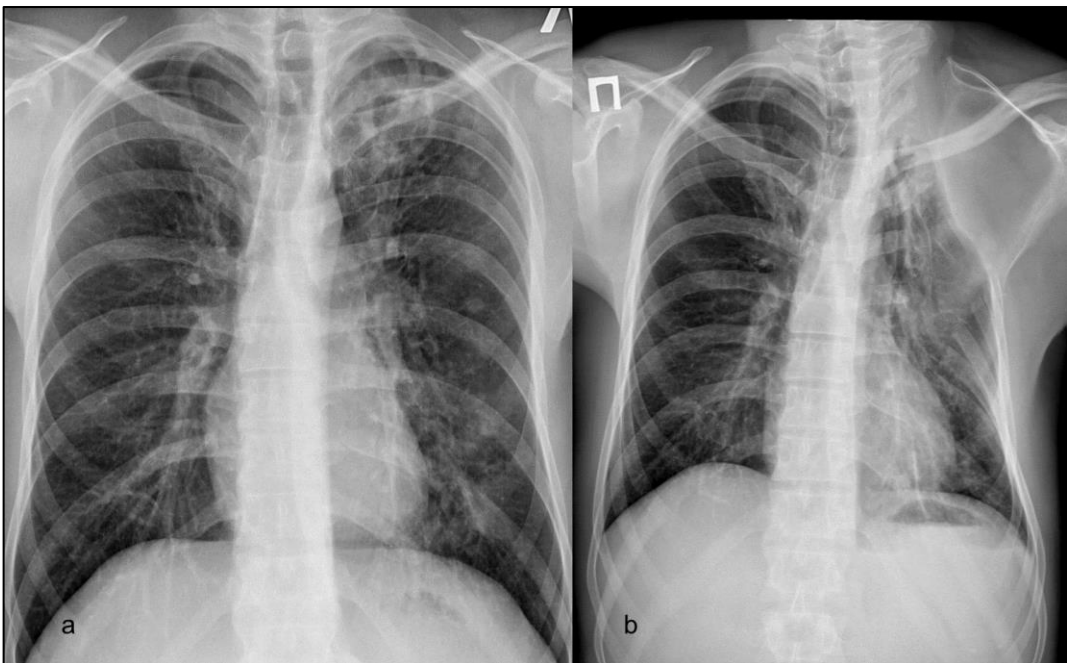


Figura 12. R.X PA. a. Cavitat al LSE. b. Toracoplàstia amb resecció dels arcs costals superiors esquerres per causar col·lapse pulmonar.

Limitacions de la radiografia de tòrax

Totes les tècniques de diagnòstic per la imatge presenten limitacions que cal conèixer.

Totes les modalitats radiològiques tenen limitacions tècniques. Les limitacions de la R.X de tòrax clàssiques s'han reduït amb el desenvolupament tecnològic de la radiologia digital (41).

- És una tècnica que utilitza radiació ionitzant, però, actualment amb els equips d'última generació s'ha aconseguit una reducció de dosi molt important.
- Desapareix la necessitat de material de revelat i el suport físic de la placa radiogràfica, per la qual cosa, es redueixen els costos.
- Els equips portàtils han millorat tecnològicament i hi ha actualment equips lleugers, versàtils, amb bateries i connexió a internet que simplifiquen el seu ús en entorns rurals, per exemple.
- La imatge és de millor qualitat i més reproducible.
- Estan en desenvolupament eines d'interpretació d'imatges assistides per ordinador.
- Es poden enviar imatges electrònicament, per fer control de qualitat i per avaluar-les.

No obstant, persisteixen les limitacions intrínseques de la modalitat d'imatge:

- Cal corrent elèctrica per poder endollar l'equip. En àrees rurals, pot haver-hi un accés limitat.
- Cal personal entrenat per utilitzar els aparells.
- Mostra en dues dimensions una estructura de tres dimensions (per aquesta raó cal fer sempre que es pugui, dues projeccions, PA i lateral).
- Hi ha variabilitat intra i interobservador.
- No hi ha troballes definitives de TB i, per tant, l'especificitat és baixa.

Cal tenir en compte, també, aspectes tècnics importants a l'hora de l'adquisició de les imatges de la R.X de tòrax, que poden influir en la seva qualitat tècnica i en conseqüència, poden limitar la seva correcta avaluació. Aquests aspectes són:

- Com s'ha realitzat la R.X: bipedestació / sedestació / decúbit supí.
- La posició del pacient (rotació) i del tub de R.X (R.X lordòtiques)
- El grau d'inspiració.
- El possible moviment del pacient.
- Les característiques tècniques de la R.X: mA/kV adequats amb correcte contrast.

Per altra banda, la interpretació de les R.X de tòrax té també limitacions:

- És subjectiva.

- Depèn molt del lector, observant-se diferències interobservador.
- Manca de consistència en els informes.

Per aquestes raons, es fan esforços per estandarditzar els informes radiològics i, en aquest sentit, s'han desenvolupat diferents sistemes de lectura i registre de la R.X de tòrax, especialment enfocats al diagnòstic de les pneumoconiosis, per exemple. En l'àmbit del diagnòstic de la TB pulmonar, i prenent com a referència aquests sistemes ja existents, s'han desenvolupat aquests últims anys, sistemes similars (59).

1.4.3. Altres tècniques radiològiques en l'estudi de la tuberculosi pulmonar

La R.X de tòrax pot ser normal en un 15% dels pacients amb TB primària activa, sobretot en pacients amb infecció per VIH i, en d'altres pacients, les troballes radiològiques a la R.X de tòrax seran inespecífiques. En contextos clínics d'alta sospita diagnòstica, amb R.X de tòrax normal i cultiu negatiu, estarà indicat fer una TC toràctica que pot aportar informació addicional útil pel seu diagnòstic.

La TC toràctica és més sensible que la R.X de tòrax per a la detecció de la disseminació broncògena, de la malaltia de la via aèria, de la TB mil·liar i de les adenopaties mediastíniques. Es també la modalitat d'imatge indicada quan les troballes a la R.X de tòrax són dubtoses.

- La disseminació broncògena es presenta en forma de nòduls centrolobulars i d'opacitats en arbre en brot, perifèriques, que són indicatives de malaltia activa.
- L'estenosi bronquial es dona en 10-40% dels pacients amb TB activa (60). S'identifica com un segment bronquial llarg de calibre disminuït, amb un engruïment irregular de les seves parets, obstrucció de la llum aèria i compressió extrínseca; poden haver-hi també opacitats en arbre en brot i bronquièctasis. L'estenosi bronquial pot causar atelèctasis, hiperinsuflació o pneumònia obstructiva (61).
- La TC toràctica és també més sensible per a la detecció de la TB mil·liar, en forma d'incomptables nòduls mil·limètrics d'1 a 3 mm. de distribució aleatòria a tots dos pulmons, de localització subpleural i centrolobular.
- Les adenopaties són típicament de baixa atenuació i es realcen de forma perifèrica anul·lar fina amb l'administració del contrast endovenós, troballes que corresponen al centre de necrosi caseosa i a la perifèria amb teixit inflamatori granulomatós (62). El diagnòstic diferencial no obstant, s'ha de fer amb la

infecció per micobacteris no tuberculosos, amb el limfoma i amb les metàstasis adenopàtiques.

L'ecografia pot ser útil en la detecció de petits embassaments pleurals i permet avaluar embassaments pleurals complexos, septats.

1.4.4. Maneig de la tuberculosi amb un índex radiològic

Utilitat dels índexs

La utilitat de la R.X de tòrax en el diagnòstic i seguiment de la TB pulmonar està ben establerta en l'àmbit clínic tot i que, al llarg dels anys, ha estat discutida per la seva sensibilitat i especificitat sovint considerades insuficients.

No obstant, al llarg d'aquesta última dècada, diferents estudis de prevalença de la TB han demostrat que la R.X de tòrax és l'eina diagnòstica més sensible per al cribratge de la TB pulmonar (41).

Això ha fet que la R.X de tòrax tornés a tenir protagonisme en els algoritmes diagnòstics i de seguiment de la TB pulmonar. En conseqüència, ha crescut també la necessitat de trobar sistemes de quantificació de les troballes radiològiques de l'afectació pulmonar que permetin estandarditzar l'ús de la R.X de tòrax en aquests algoritmes. Aquests sistemes són índexs.

Un índex és un sistema que assigna un pes numèric per a cada troballa específica de TB pulmonar, ja sigui per afectació parenquimatososa (incloent l'afectació per TB mil·liar al pulmó), adenopàtica toràcica o pleural. Des dels anys 60 del segle passat, s'han elaborat diferents índexs radiològics per a l'avaluació de la TB pulmonar (63)(64) en assaigs clínics i pel cribratge de la TB pulmonar en diferents poblacions de pacients (59)(65).

Evolució i anàlisi dels índexs realitzats

Històricament, s'havien desenvolupat sistemes de lectura i registre de la R.X de tòrax en les pneumoconiosis (66)(67). Basant-se en aquests, S. Den Boon et al van descriure al 2005 un sistema similar per al cribratge de la TB pulmonar a la població general (59). Es tractava d'un sistema amb variables qualitatives i semiquantitatives que havien de permetre el cribratge i el seguiment dels pacients; en l'estudi únicament s'avaluava la concordança interobservador, que era bona i la concordança intraobservador era quasi perfecte.

El 2010, R. Dawson et al van avaluar la versió del 2007 d'aquest sistema en pacients amb immunosupressió per infecció per VIH (65). En aquest cas, hi va haver també una bona concordança entre lectors independents a l'hora de determinar troballes radiològiques compatibles amb TB pulmonar, tot i que la sensibilitat va ser de 0,68 (0,54-0,79 amb un interval de confiança del 95%) i l'especificitat de 0,53 (0,45-0,61 amb un interval de confiança del 95%).

El 2010 també, A.P. Ralph et al van generar i validar un índex numèric per a la gradació de la gravetat dels pacients amb TB pulmonar i per predir la resposta al tractament (68); van objectivar una associació entre el resultat de la microscòpia d'esput als dos mesos i el resultat de l'índex, *Timika X-Ray score*. Com que la positivitat del frotis d'esput als dos mesos pot predir estats finals desfavorables (69)(70)(71), van concloure que disposar d'aquest índex radiològic vàlid i acurat podria permetre determinar els pacients de risc elevat pel fracàs del tractament.

El 2012, en una revisió sistemàtica de la literatura sobre els índexs radiològics per a l'avaluació de la TB pulmonar a la R.X de tòrax amb la intenció d'avaluar-ne la precisió diagnòstica i la reproductibilitat, s'observava que no hi havia índexs basats únicament en troballes radiològiques, que s'havien desenvolupat pel maneig i inicial i l'aïllament dels pacients amb sospita clínica de TB pulmonar en l'àmbit hospitalari, que no hi havia dades sobre la variabilitat intra i interobservador i que tot i tenir una sensibilitat alta, els índexs tenien una especificitat baixa (72). Arran d'aquesta revisió, L.M. Pinto et al van desenvolupar un índex radiològic basat en les troballes característiques de la TB pulmonar utilitzades en els sistemes de lectura i registre de la R.X de tòrax, que pogués ajudar al diagnòstic de la TB pulmonar en pacients ambulatoris (73).

El 2015, E. W. Pefura-Yone et al van validar i comparar un índex radiològic simplificat basat en l'índex desenvolupat per A. P. Ralph (*Timika X-Ray score*), per a l'avaluació de poblacions de pacients amb alta prevalença d'infecció per VIH.

El 2016, B.A. Thiel et al van avaluar la variabilitat entre lectors de l'índex desenvolupat per A. P. Ralph (*Timika X-Ray score*) i el van validar.

El 2018, A. Chakraborty et al van avaluar, en pacients amb TB pulmonar i microscòpia d'esput positiva, la correlació entre la gravetat de la TB pulmonar a la R.X de tòrax amb aquest índex desenvolupat per A. P. Ralph (*Timika X-Ray score*) i paràmetres clínics i microbiològics a l'estudi basal (74).

El 2021, Y. Krishnamoorthy et al han avaluat la precisió d'aquest mateix índex i de la quantitat de pulmó afectat per predir l'estat final dels pacients, que és baixa i, per tant, conclouen que un únic índex radiològic no és útil per predir l'estat final dels pacients (75).

Limitacions dels índexs

Els índexs dissenyats per a l'avaluació de la TB pulmonar són habitualment índexs que combinen troballes clíniques i/o microbiològiques i radiològiques. Per altra banda, acostumen a ser índexs complexos, amb paràmetres qualitius i semi quantitius o quantitius feixucs. No hi ha índexs senzills, fàcils i ràpids. Els índexs desenvolupats s'han avaluat per determinar-ne la concordança intra i interobservador o bé per avaluar-ne la precisió diagnòstica o la reproductibilitat.

Per altra banda, han estat avaluats com a mètode de cribratge en poblacions amb baixa prevalença d'infecció per VIH, o bé per ser utilitzats en l'àmbit hospitalari per al maneig inicial dels pacients amb sospita de TB pulmonar. Sovint, tenien una variabilitat intra i interobservador significativa, mostraven una sensibilitat limitada i no estaven validats en poblacions diferents o en àmbits diversos. Aquest fet limita la seva utilitat de forma universal en estudis epidemiològics, en poblacions amb diferents prevalences d'infecció per VIH i en pacients ambulatoris o hospitalitzats.

Amb la revisió de la literatura i amb el que s'ha exposat sobre els índexs per a la quantificació de la malaltia pulmonar per TB, segueix sent necessari prosseguir els esforços per desenvolupar un índex únicament radiològic amb precisió diagnòstica, que permeti quantificar de forma senzilla i fiable, amb petites variacions interobservador, els patrons parenquimatosos, d'afectació pleural i adenopàtica toràcica de la TB pulmonar activa i de les seves seqüeles a la R.X de tòrax, en diferents poblacions. Per això, pot ser de gran utilitat a la pràctica clínica disposar d'un nou índex que permeti establir el diagnòstic de la TB pulmonar, avaluar-ne l'evolució i predir-ne l'estat final, que permeti detectar aquells pacients amb un alt risc de fracàs terapèutic o mort per poder així millorar les estratègies terapèutiques.

2. Hipòtesi

Un índex radiològic capaç de quantificar l'evolució de la malaltia tuberculosa pulmonar a la radiografia simple de tòrax pot millorar el maneig clínic dels malalts i tenir una influència en la presa de decisions terapèutiques.

3. Objectius

3.1. Objectiu primari

Generar, a partir d'un índex radiològic preliminar, una versió definitiva de l'índex i avaluar la seva utilitat en el seguiment de la malaltia tuberculosa pulmonar.

3.2. Objectius secundaris

1. Ajustar l'índex radiològic preliminar en funció de la seva utilitat en les radiografies de tòrax d'una cohort de malalts amb tuberculosi pulmonar generant la seva versió definitiva (Estudi 1).
2. Validar la versió ajustada de l'índex amb les radiografies de tòrax d'una cohort independent de malalts amb tuberculosi pulmonar (Estudi 2).

4. Materials i mètodes

4.1. Estudi 1

4.1.1. Generació de l'índex radiològic

La Dra. C. Vilaplana, Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE) de l'Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), codirectora d'aquesta tesi, i el Dr. J. Bechini, Cap del Departament de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTiP), en col·laboració amb l'equip de radiologia de l'HUGTiP, Dr. R. Pérez, codirector d'aquesta tesi, i Dra. M. Tenesa, varen desenvolupar un índex radiològic per avaluar quantitativament l'evolució del curs del pacient amb tuberculosi pulmonar al llarg del seu tractament i seguiment. Aquest índex, anomenat *SA-BCN X-ray score*, era preliminar.

Per desenvolupar l'índex, es varen tenir en compte les següents premisses:

- Calia que fos simple i fàcil perquè pogués ser utilitzat en context clínic i per personal no radiòleg i fins i tot no mèdic.
- Havia de ser fiable amb petites variacions interobservador.
- Havia de ser acurat en l'avaluació de les diferents presentacions de la TB pulmonar.
- Havia de ser capaç de quantificar l'evolució tant dels signes radiològics d'activitat de la TB com dels signes radiològics de no activitat i havia de reflectir les seqüeles post TB.
- Els resultats havien de poder expressar-se com variables numèriques.
- Havia de ser fàcil de convertir en un *software* d'anàlisi automàtica.

Anàlisi qualitativa de l'índex

L'anàlisi de l'afectació per TB es va dividir

Per a l'avaluació de

(Figura 13).



Figura 13. [Redacted]

Per a [Redacted]
[Redacted].

Per a [Redacted].

Per [Redacted] [Redacted]
[Redacted]

[Redacted] Aquesta anàlisi quantitativa és la
que donaria lloc a l'índex, tal com s'explica més endavant.

Es va elaborar un primer índex en el qual es determinaven els diferents patrons
[Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted] basats en les troballes radiològiques de
la TB pulmonar activa i les de la TB no activa.

La identificació de les variables es va fer tenint en compte les que s'havien utilitzat a la
literatura consultada (68,72,76–88) (Figura 14).



Figura 14. Versió 1 de l'índex radiològic.

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]

Aquests patrons es definien per la semiologia de les troballes radiològiques característiques de la TB pulmonar a la R.X de tòrax. Per elaborar aquestes definicions, es va prendre com a referència el *Glossary of Terms for Thoracic Imaging* de la *Fleischner Society* (89).

- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted]
 - [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ■ [REDACTED] [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED] [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Avaluació quantitativa de l'índex

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Es va establir un índex [REDACTED] t.

El valor final de l'índex [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Un cop definit aquest primer índex, es va realitzar l'avaluació de les R.X de tòrax d'una cohort de 21 pacients.

4.1.2. Ajustament de l'índex radiològic

L'ajustament de l'índex va ser possible gràcies a la col·laboració amb el Dr. N. Martinson del centre *Perinatal HIV Research Unit* (PHRU) de Sud-Àfrica.

Descripció de la cohort

Es va fer un estudi retrospectiu amb una mostra pseudoanonimitzada de R.X de tòrax seriades d'una cohort de 21 pacients amb TB del centre *Perinatal HIV Research Unit* (PHRU) de Sud-Àfrica.

Es disposava de les dates de realització de les R.X de tòrax. La mostra estava composta de 21 pacients, 8 dones i 13 homes. Per l'ajustament de l'índex, es van avaluar les R.X, realitzades entre 2013 i 2014, de forma cega, per part de dos observadors, radiòlegs. No es va disposar de les edats dels pacients, la data de negativització del cultiu, la serologia del VIH o de cap altra immunosupressió, ni de dades com la supervivència o de l'estat final del pacient.

Es va obtenir l'aprovació per part del *Human Research Ethics Committee* de la Universitat de Witwatersrand de Johannesburg (Sud-Àfrica) per a la utilització de les R.X de pacients inclosos en l'estudi *Early treatment response in smear-positive and smear-negative / GeneXpert positive adult TB patients with HIV co-infection*, que tenia com investigador principal el Dr. N. Martinson.

Avaluació de les radiografies de la cohort amb l'índex radiològic i ajustaments de l'índex

La selecció de les R.X de tòrax es va fer segons uns criteris d'inclusió i d'exclusió (Taula 2).

Taula 2. Criteris d'inclusió i d'exclusió

CRITERIS D'INCLUSIÓ	CRITERIS D' EXCLUSIÓ
Pacients majors d'edat Sospita clínica de TB R.X en bipedestació	Qualitat subòptima de les R.X de tòrax en qualsevol de les característiques tècniques

Els criteris de qualitat per a les R.X de tòrax van ser:

- La posició del pacient i del tub de R.X: no hi ha d'haver rotació i les R.X no han de ser lordòtiques.
- El grau d'inspiració. S'han de visualitzar 9-10 arcs costals posteriors o 6-8 arcs costals anteriors.
- El moviment: No hi ha d'haver moviment del pacient.
- Les característiques tècniques de la R.X. El mA i el kV han de ser adequades amb un correcte contrast.

En 16 malalts es van avaluar tres R.X de tòrax de seguiment i en 5 malalts, dues R.X de tòrax de seguiment. En total, es varen avaluar 58 R.X de tòrax posteroanteriors (PA), en bipedestació al diagnòstic i en els controls successius posteriors.

Amb els resultats obtinguts, es varen constatar tres problemes en l'estructura de l'índex:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

Amb l'anàlisi d'aquests resultats, es va fer el primer ajustament, amb els canvis que es descriuen a continuació i es varen tornar a avaluar totes les radiografies de la primera mostra.

Per resoldre el primer problema, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Figura 15).

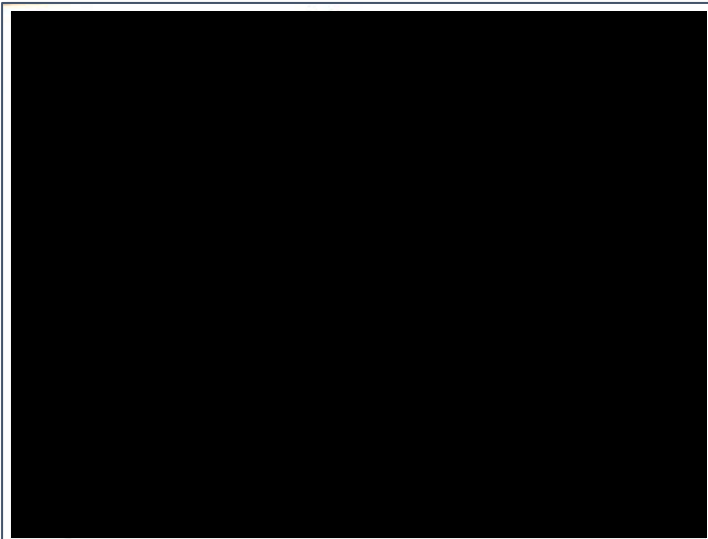


Figura 15. [REDACTED]

Per resoldre el segon problema, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Per resoldre el tercer problema, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

El valor final de l'índex [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Figura 16).

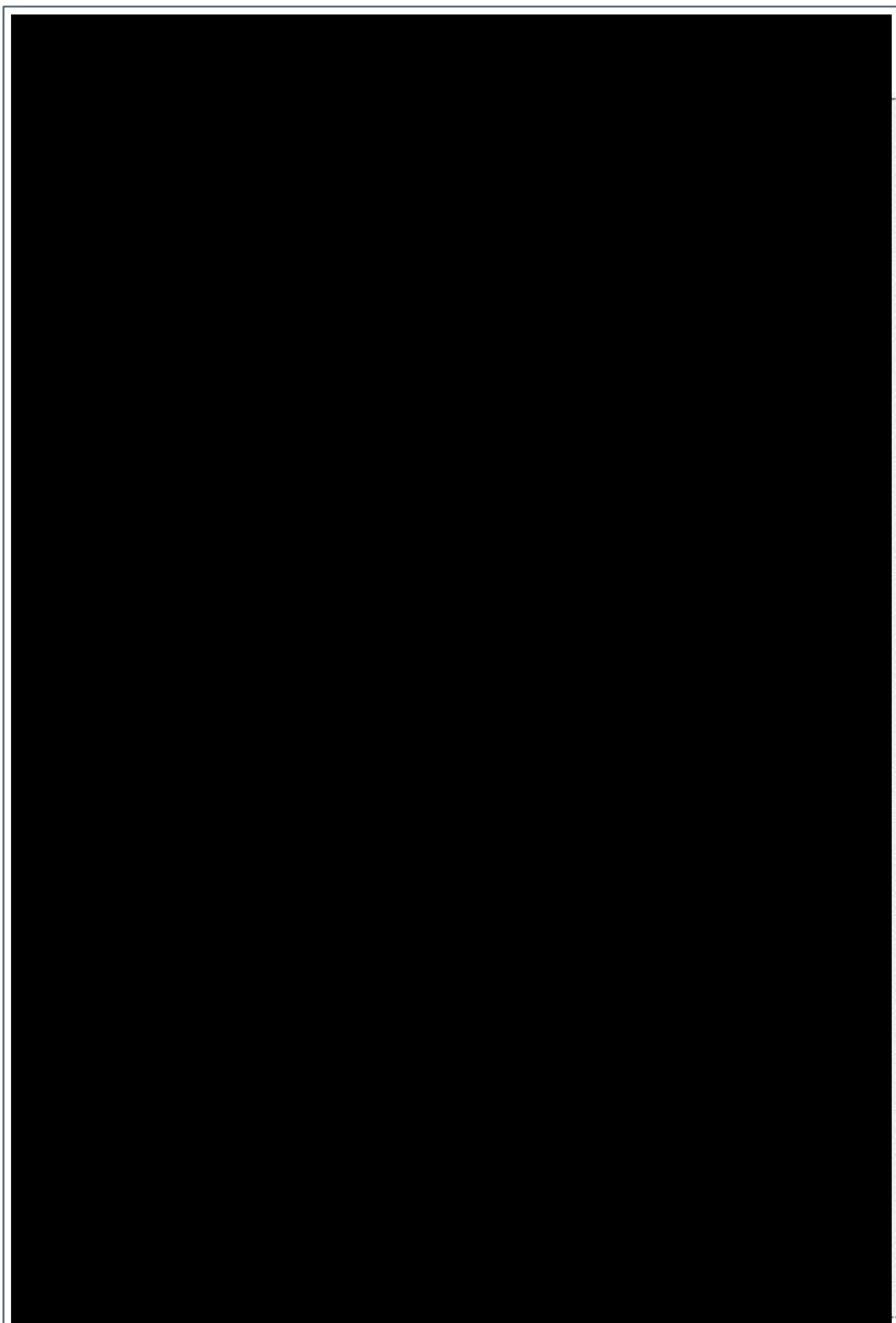
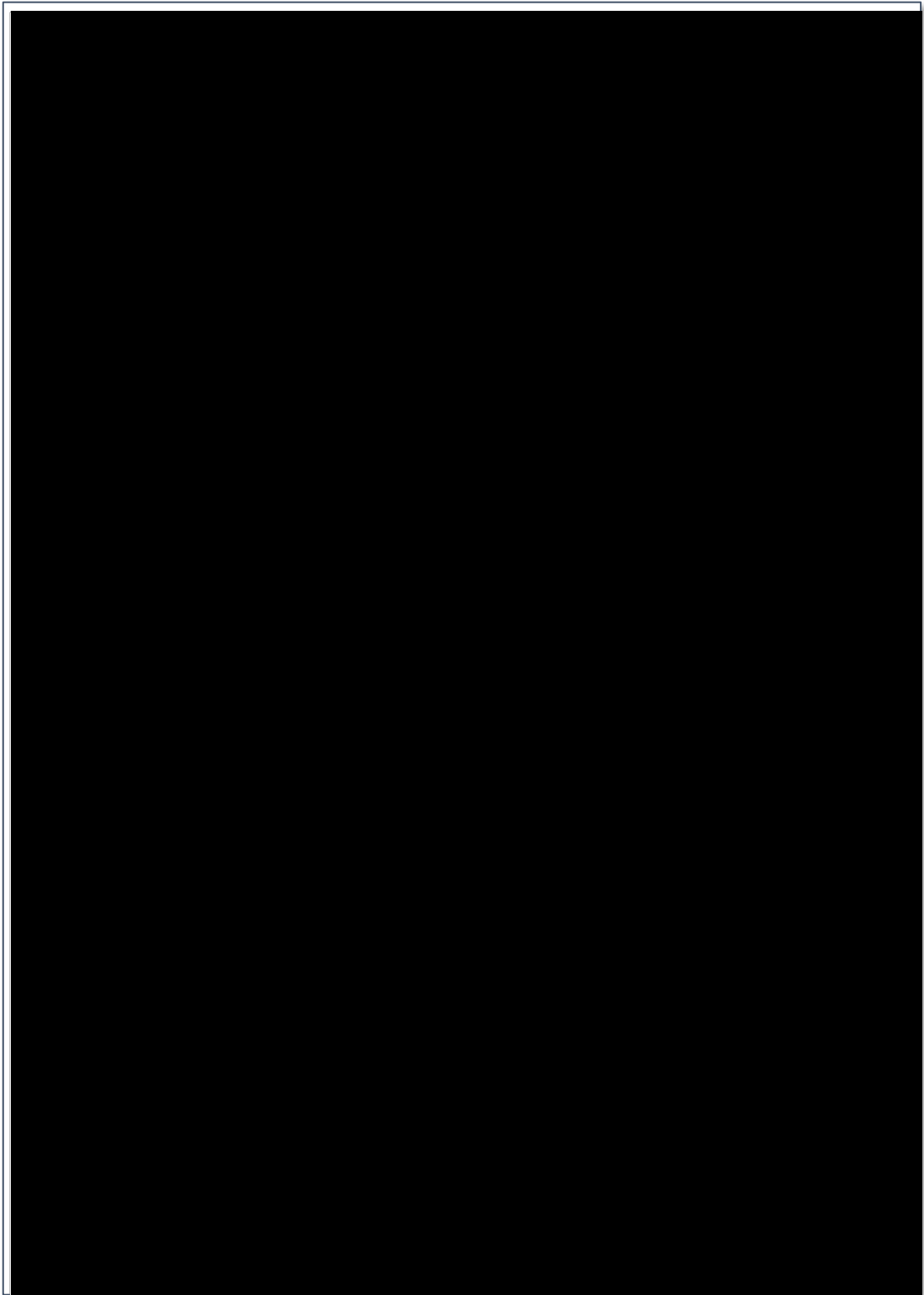
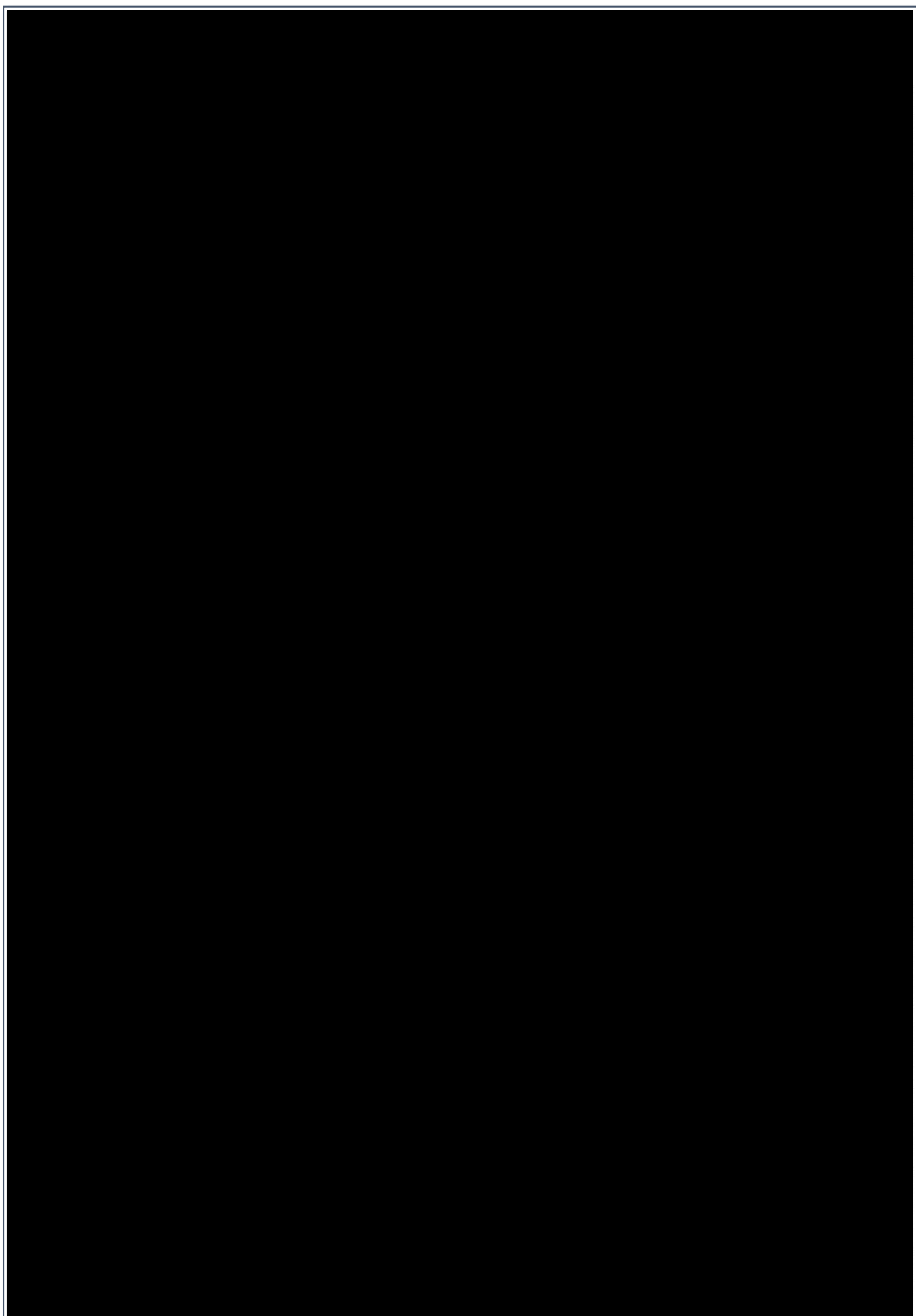


Figura 16. Versió 2 de l'índex radiològic. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



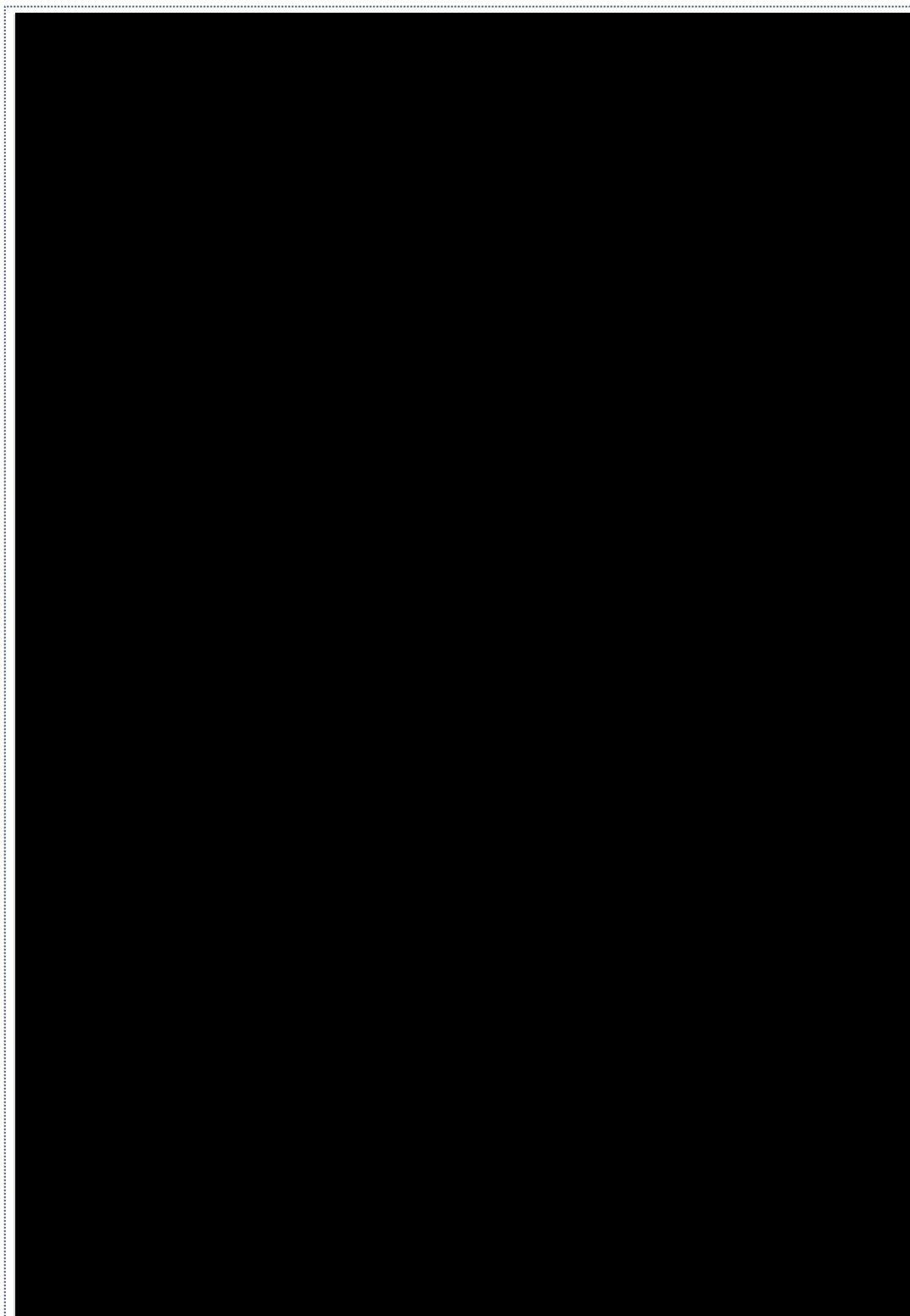


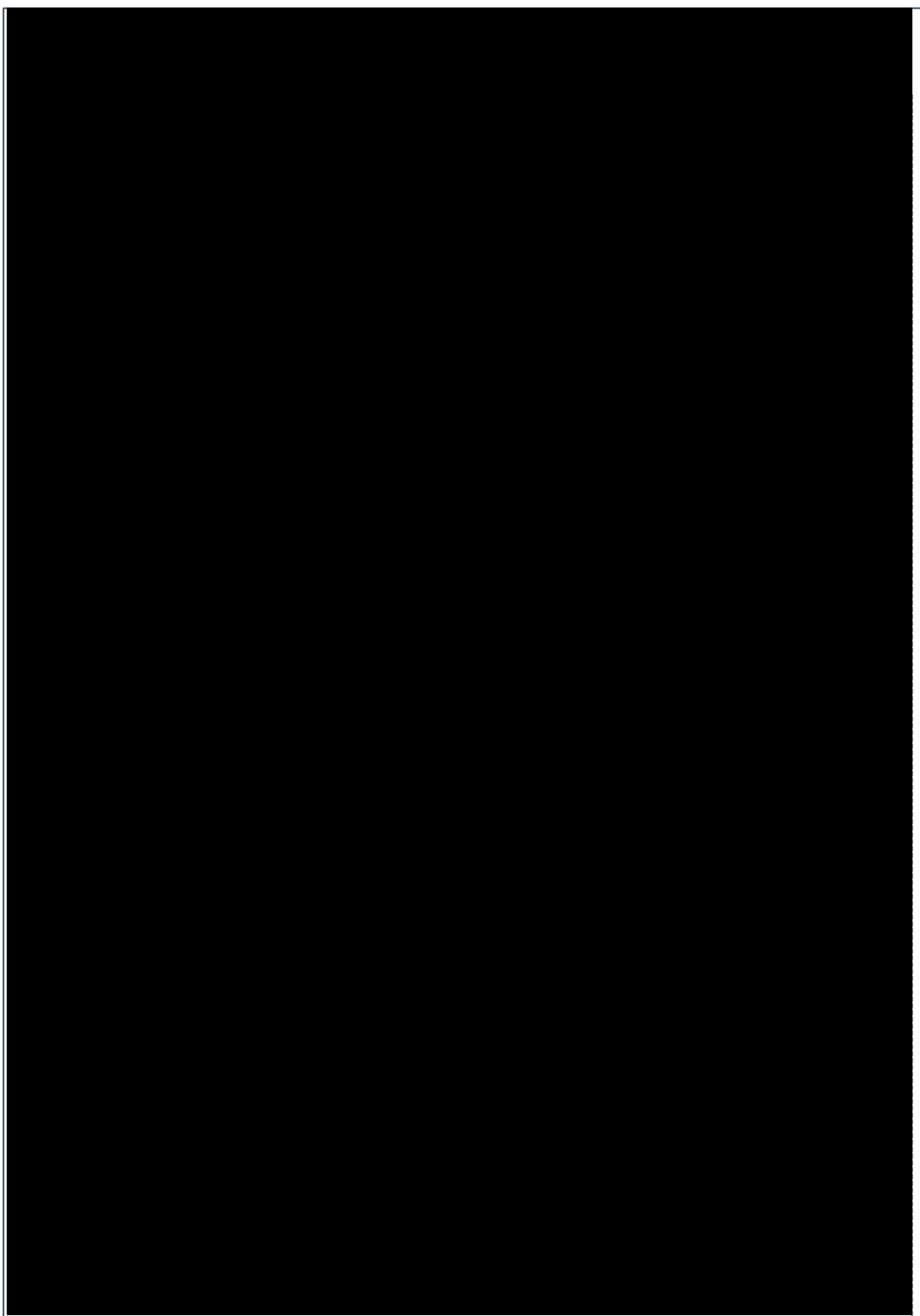
Amb els resultats obtinguts, en l'avaluació de les radiografies basals i de control evolutiu dels primers casos, es va decidir fer la següent modificació de l'índex.

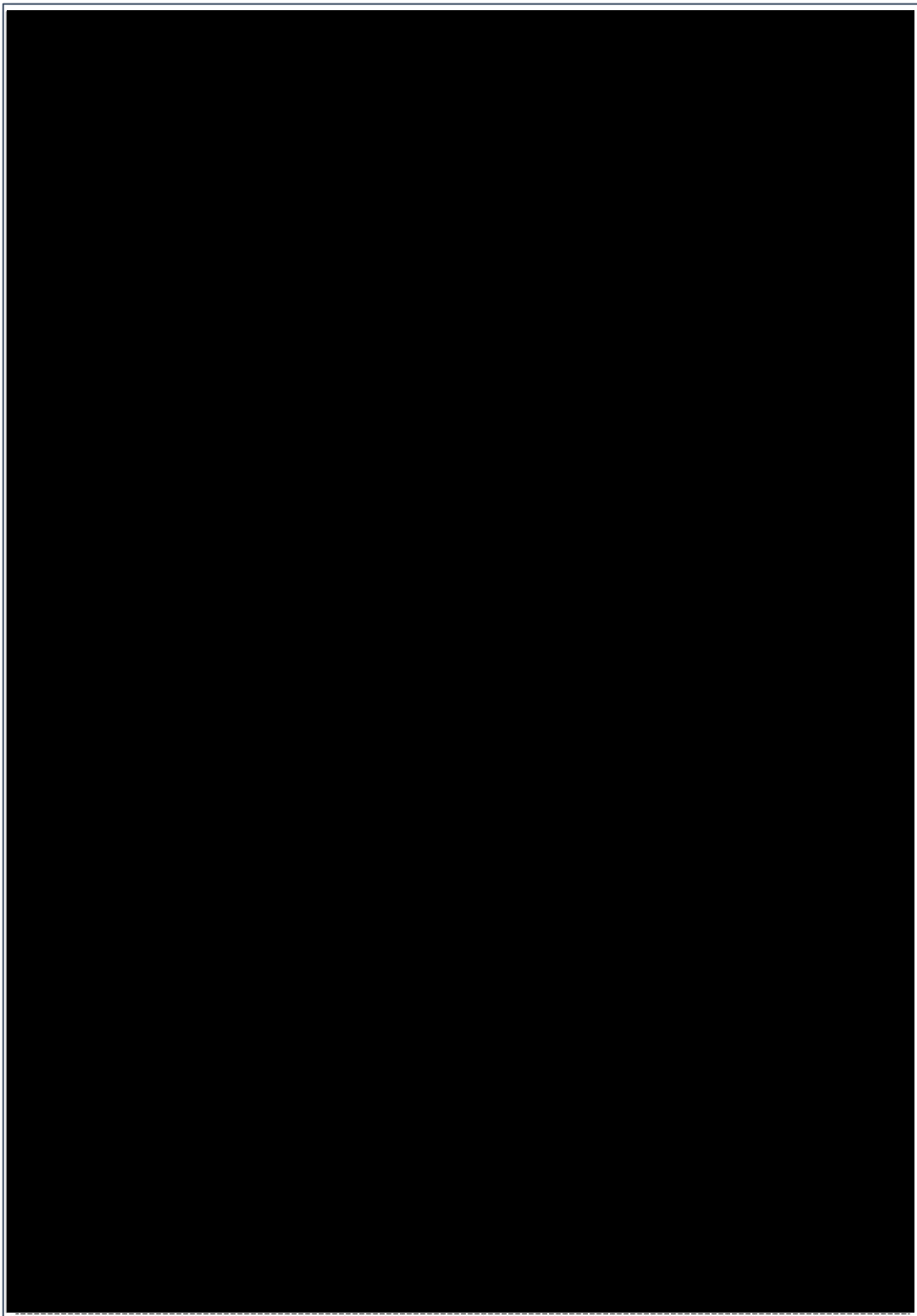
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Figura 17).



Figura 17. Versió 3 de l'índex radiològic. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] | [Redacted] [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]







Es va realitzar l'avaluació de les R.X de tòrax amb aquesta nova versió. Es varen constatar les següents dificultats:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

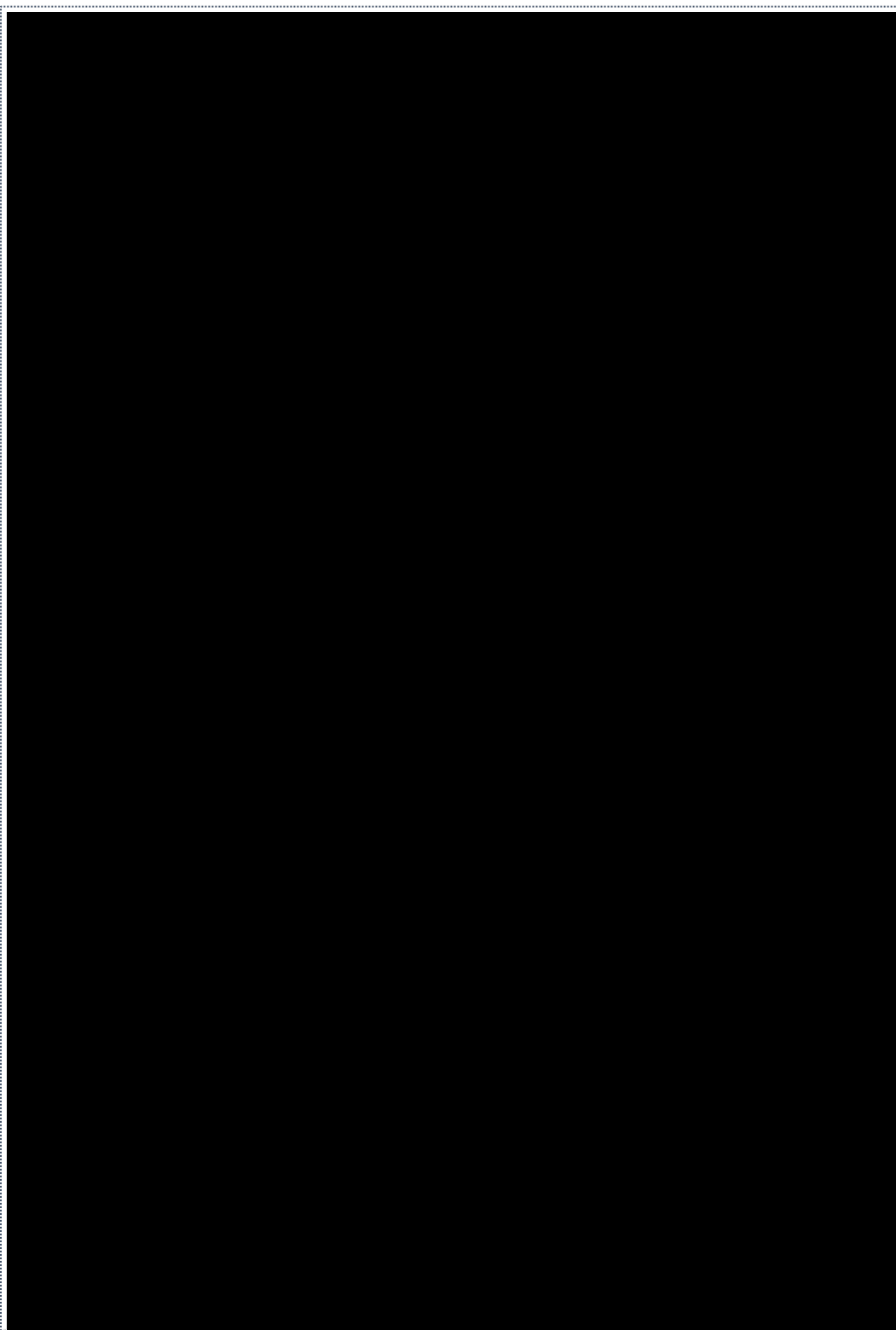


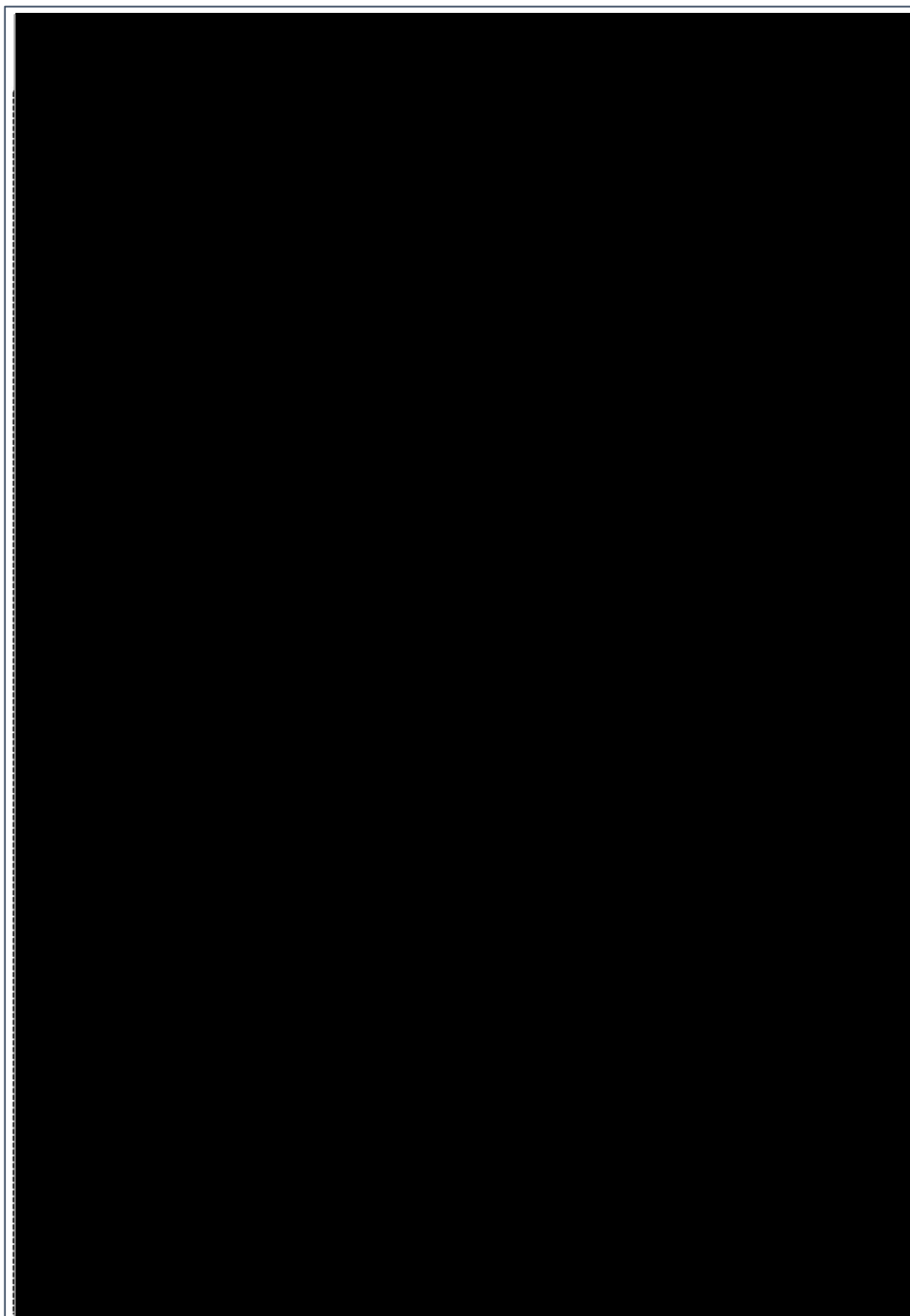
Figura 18. [Redacted]

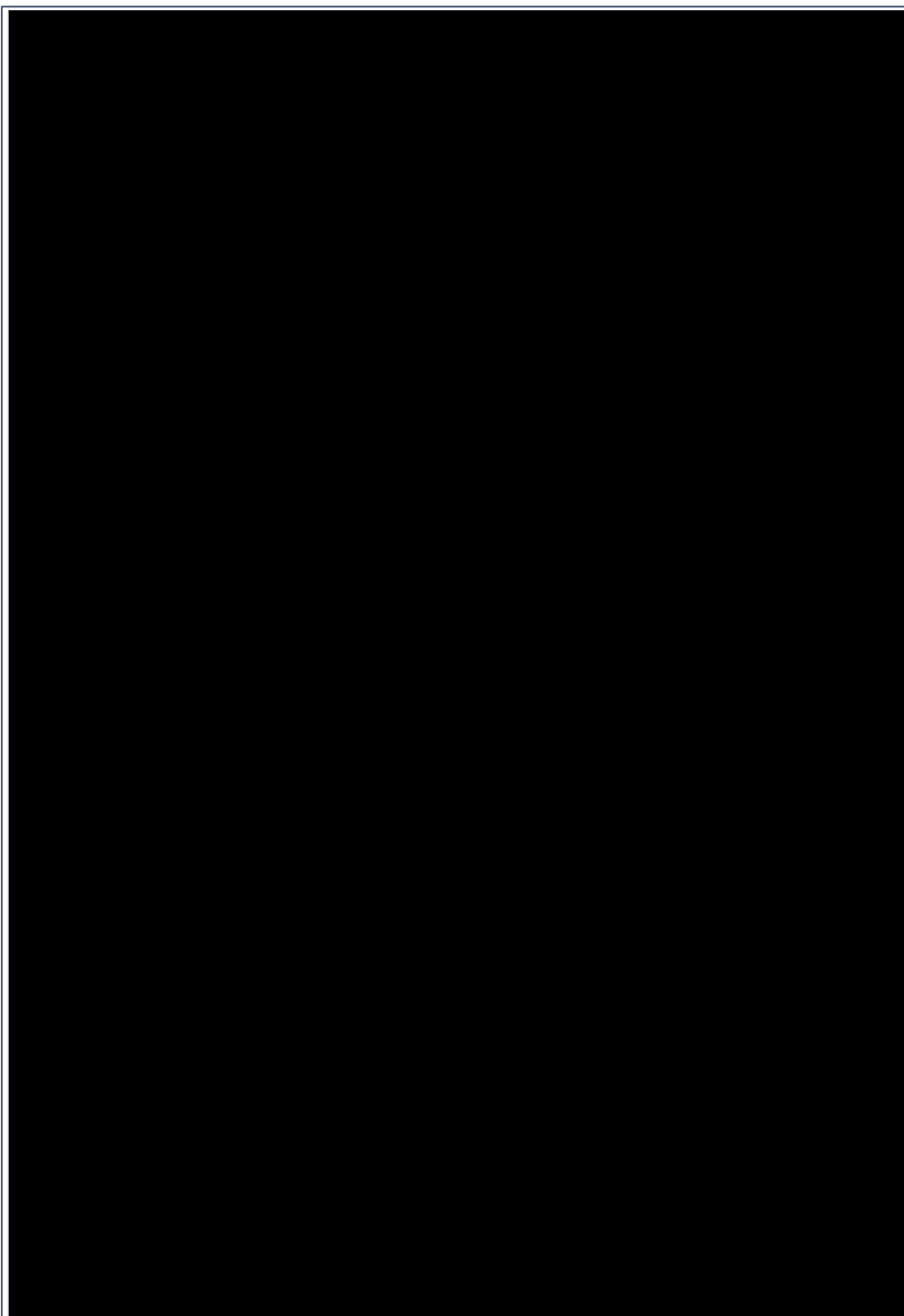
A partir d'aquest tercer ajustament, es va redactar una quarta versió de l'índex que es va considerar la definitiva (Figura 19).



Figura 19. Versió definitiva de l'índex radiològic. Full 1 i full 2 (pàgina següent). Normes per dibuixar l'avaluació qualitativa i per calcular l'índex per cada ítem i global en els signes d'activitat i no activitat. Full 3 (2 pàgines endavant). Avaluació qualitativa i quantitativa dels signes d'activitat. Full 4 (3 pàgines endavant). Avaluació qualitativa i quantitativa dels signes de no activitat.

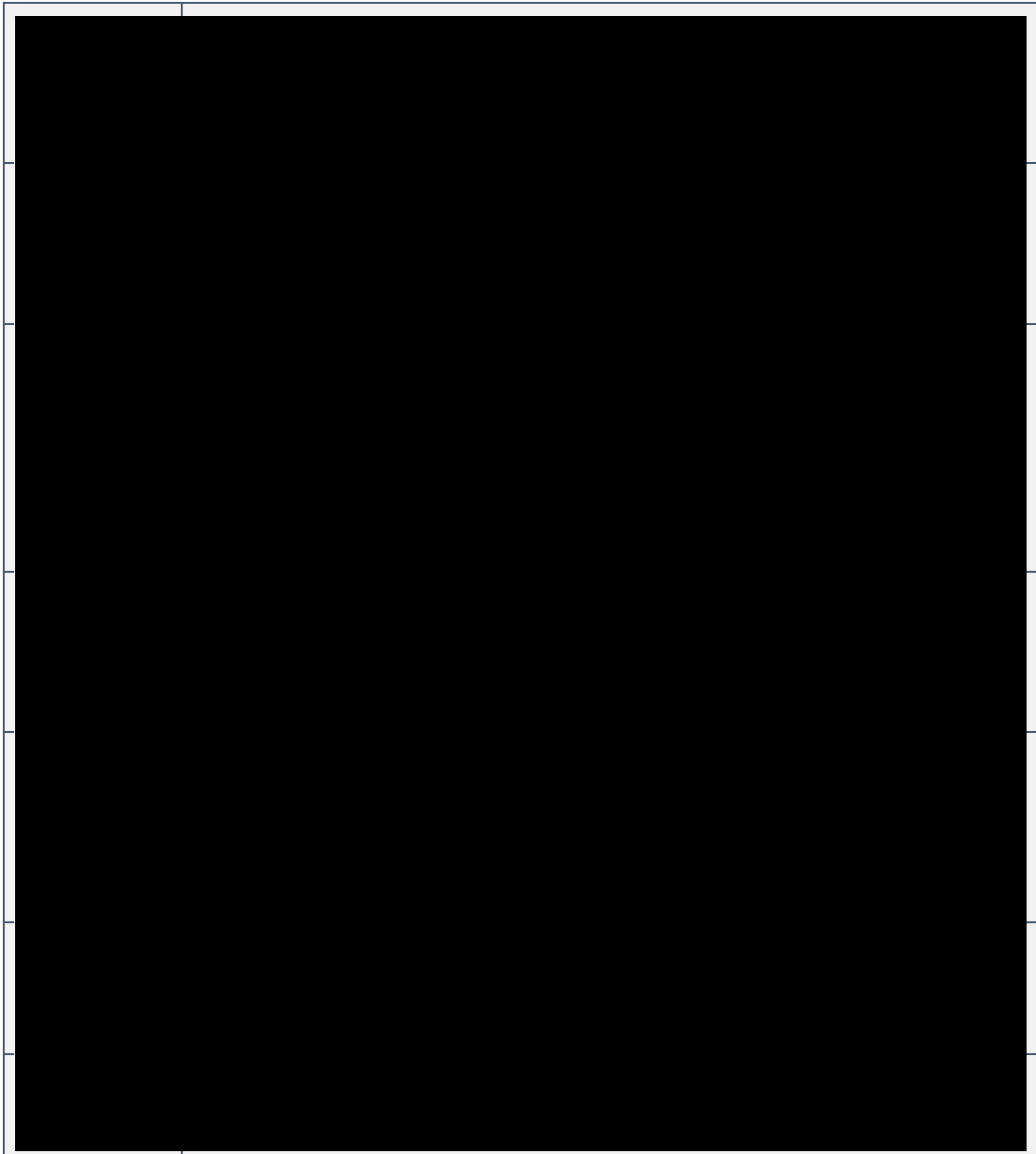






A la Taula 3, es resumeixen els canvis que s'havien fet en els successius ajustaments i versions.

Taula 3. [REDACTED].



Es van avaluar totes les radiografies amb l'última versió, que s'havia elaborat amb la intenció de que fos simple i fàcil, perquè pogués ser utilitzat en un context clínic i per personal no radiòleg i fins i tot no mèdic, on els resultats de cada ítem i la puntuació final, [REDACTED] s'expressaven com variables numèriques.

Els resultats de l'estudi 1 es descriuen l'apartat 5.1. de Resultats de l'Estudi 1.

4.2. Estudi 2

L'estudi 2 va permetre validar la versió ajustada de l'índex amb les radiografies de tòrax d'una segona cohort, independent i més gran, de malalts TB, així com avaluar la relació del valor de l'índex [REDACTED] amb les característiques clíniques dels pacients. El registre [REDACTED]

L'estudi va ser possible gràcies a la col·laboració amb el Dr. A. Rosenthal del *National Institute of Allergic and Infectious Diseases* (NIAID) i el seu equip.

4.2.1. Descripció de la cohort

Es va treballar amb una mostra pseudoanonimitzada de radiografies seriadades de 50 pacients proporcionades pel NIAID i provinent d'una base de dades pública (*NIAID TB Data Portals*) (<https://tbportals.niaid.nih.gov/>) de pacients de Bielorrússia, amb TB, tractats. Eren 20 dones d'entre 19 i 57 anys i 30 homes d'entre 23 i 84 anys. Es va disposar de dades clíniques i microbiològiques. Cadascun dels pacients tenia entre 5 i 17 R.X de tòrax. En total, es varen avaluar 365 R.X de tòrax, de forma retrospectiva, realitzades entre el 15 d'abril de 2010 i l'11 de maig de 2015.

4.2.2. Avaluació de les R.X de tòrax amb l'índex SA-BCN X-ray score

Es va decidir fer una avaluació radiològica amb dos observadors, cega per totes les dades clíniques i microbiològiques dels pacients.

Es van elaborar dos fulls de recollida de dades, un per a cada observador, amb l'eina Excel® de Microsoft. En totes dues, els camps de recollida de dades per a cada pacient en la R.X de tòrax basal i en tots els successius controls evolutius van ser:

[REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

A més a més, es va afegir un camp [REDACTED].

Finalment, també es va afegir un camp de comentaris [REDACTED], per les apreciacions subjectives dels radiòlegs avaluadors. Els camps tenien una configuració numèrica, amb la possibilitat de recollir fins a dos decimals.

Es va procedir a l'avaluació de totes les radiografies de forma independent per part de tots dos observadors. La lectura era cega per tots els paràmetres clínics i microbiològics dels pacients.

Es van traslladar els resultats [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Posteriorment, es va fer un nou full de recollida de dades on es van traslladar [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Es va constatar que l'interval de temps entre les dates de cada control evolutiu i de cada pacient podien ser diferents. Per això, es va modificar el full de de recollida de dades i se'n va confeccionar un de nou amb l'estudi basal i, tenint en compte, en cada control de cada pacient, quants mesos hi havia des de la R.X de tòrax immediatament anterior, de manera que es valoraven totes aquestes variacions.

4.3. Mètodes estadístics

El tractament estadístic de les dades obtingudes es va realitzar amb l'assessorament de la UTE de l'IGTP.

La recollida de dades es va fer amb l'eina Excel® de Microsoft. El procés va consistir en una primera fase de lectura i validació de la base de dades.

En segon lloc, es va procedir a l'anàlisi estadística que es descriu a continuació.

Estadística descriptiva

Es va realitzar per a cadascuna de les variables d'interès de la base de dades. Per a les variables quantitatives, es va calcular la mitjana i la desviació típica. Per a les qualitatives es van utilitzar freqüències absolutes i relatives.

Significació estadística

L'estudi estadístic es va implementar amb la plataforma de MATLAB®.

Es va fer una anàlisi de la variància (ANOVA) per comparar les mitjanes i variàncies de distribucions contínues de variables separades en grups diferents (90).

Per comparar variables categòriques separades en grups diferents es va utilitzar la prova exacta de Fisher (91).

Es va escollir un nivell de significació $\alpha=0,05$, per tant, es varen prendre com a significatives totes les diferències observades amb $p\leq 0,05$.

El càlcul de la probabilitat d'estats finals favorables o desfavorables es va fer amb un ajust logístic utilitzant la funció *fit generalized linear regression model (glmfit)*.

L'anàlisi estadística de la concordança de les lectures de les R.X de tòrax per part dels dos radiòlegs es va fer mitjançant l'índex de concordança.

5. Resultats

5.1. Estudi 1

Utilitat de la versió definitiva de l'índex radiològic

Es van analitzar els resultats de l'índex amb la finalitat d'objectivar si aquest era capaç de quantificar l'evolució [REDACTED]

[REDACTED]. Així, es va observar que:

- La mitjana del valor de l'índex [REDACTED] a la R.X de tòrax basal (BL) i una mitjana de [REDACTED] en l'última R.X de tòrax de control evolutiu disponible.
- La mitjana del valor de l'índex [REDACTED] al BL amb i de 1 [REDACTED] en l'últim control evolutiu.
- El valor de l'índex disminuïa al llarg del temps quan s'avaluaven [REDACTED] (Figura 20). La disminució de l'índex entre el BL i el primer control evolutiu va ser de [REDACTED] i entre el l'índex del BL i l'últim control evolutiu disponible va ser de [REDACTED].
- El valor de l'índex e [REDACTED] (Figura 20). La disminució del valor de l'índex entre BL i el primer control evolutiu va ser de [REDACTED] i entre el l'índex del BL i l'últim control evolutiu disponible va ser de [REDACTED] (Taula 4).



Figura 20. Puntuació total de l'índex de cada pacient a l'estudi basal (BL) i al primer (1) i segon (2) controls.

Taula 4. Mitjana de valors de l'índex [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

Amb aquesta darrera versió es disposava ara d'un índex ajustat, que es va anomenar *SA-BCN X-ray score*, amb el que es van avaluar les R.X de tòrax d d'una cohort més gran de pacients amb TB (Estudi 2).

5.2. Estudi 2

5.2.1. Consideracions generals

Per a l'anàlisi de resultats i la generació de figures i taules, es va utilitzar l'eina Excel® de Microsoft.

Amb la doble lectura cega per part de dos radiòlegs, es va voler avaluar la reproductibilitat i fiabilitat de l'índex. Es van comparar els valors de l'índex que cadascun dels observadors havien calculat [REDACTED] per a cada pacient i per cada punt temporal. Es va constatar que, en un 82,89% dels casos la diferència de puntuació total de l'índex [REDACTED]. Quan eixamplàvem aquesta diferència [REDACTED] llavors la concordança arribava al 95,96% (Figura 21).



Figura 21. Freqüència de discrepància en percentatge de casos (ordenades) [redacted] (abscisses).

Es mostren en una taula els percentatges de concordança [redacted] [redacted] (Taula 5). Amb aquests resultats es va establir una discrepància [redacted]. Es varen analitzar els casos en els que la discrepància era més gran, es varen revalorar les troballes radiològiques i es varen recollir les causes d'aquesta major discrepància.

Taula 5. Concordança interobservador en l'avaluació del valor [redacted] [redacted] [redacted]

5.2.2. Utilitat de l'índex SA-BCN X-ray score per avaluar les R.X de tòrax de la cohort independent

Es va constatar també que a mesura que passaven els mesos des de la R.X de tòrax basal, anava disminuint el nombre de R.X de tòrax de les quals es disposava (Figura 22) i que hi havia alguns pacients que tenien una R.X de tòrax als 25 mesos després de la R.X basal.

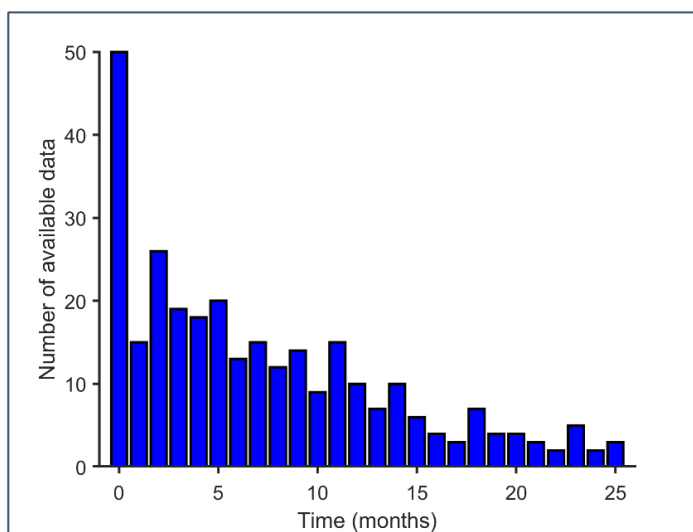


Figura 22. Nombre de R.X de tòrax disponibles (*Number of available data*) per pacient al llarg del temps en mesos (*Time (months)*).

Es va fer una avaluació inicial de la puntuació de cada pacient i en cada control evolutiu, [REDACTED] (Figura 23). Es va comprovar que l'índex [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] i que, per tant, l'índex era capaç de mesurar la magnitud de la malaltia.



Figura 23. Evolució de la puntuació de l'índex SA-BCN X-ray score, al llarg del temps.

La mitjana dels valors de l'índex al BL [REDACTED] [REDACTED]. Per l'últim control disponible, la mitjana de l'índex [REDACTED]. Es va avaluar també la variació de l'índex al llarg del temps. Es va constatar no obstant que, inicialment, [REDACTED] hi havia [REDACTED] [REDACTED] però que, posteriorment, [REDACTED] [REDACTED]. Pels [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Taula 6).

Taula 6. Mitjana de valors de l'índex [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

Un cop estudiada la variació de l'índex al llarg del temps [redacted] per la cohort 1 per la cohort 2, es va fer el càlcul d'aquestes variacions per les dues cohorts juntes.

Quan s'avaluava la totalitat de R.X de tòrax de tots els pacients de les dues cohorts, la mitjana dels valors de l'índex al BL [redacted]. Per l'últim control disponible, la mitjana de l'índex [redacted]. [redacted] (Taula 7).

Taula 7. Mitjana de valors de l'índex [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

Aquests resultats permetien validar l'índex SA-BCN X-ray score.

5.2.3. Anàlisi dels resultats segons característiques clíniques

L'estudi es va centrar en l'evolució de l'índex [REDACTED] durant els primers dotze mesos després del diagnòstic i inici del tractament. No es va fer l'estudi [REDACTED].

Donat que hi havia disparitat interindividual dels moments en que s'havien fet les R.X de tòrax i que hi havia pacients que en tenien més que d'altres, es va decidir agrupar els punts de seguiment de les R.X de tòrax per tal d'unificar la presentació dels resultats en quatre punts. Es va considerar com punt basal (XR0), la primera R.X de tòrax realitzada i el primer control evolutiu (XR1) on es van agrupar els resultats de les R.X de tòrax que, en cada pacient, s'havien fet els segon o tercer mes. El segon control evolutiu (XR2), les R.X que s'havien fet els mesos quatre, cinc o sis i pel tercer (XR3), es van agrupar els controls dels mesos deu, onze, dotze, tretze i catorze. Es mostra en una taula, quines R.X de tòrax es van utilitzar per a l'anàlisi en cadascun dels pacients. Al punt XR0, els cinquanta pacients disposaven de R.X de tòrax, al punt XR1, trenta sis pacients disposaven de R.X de tòrax, al punt XR2 trenta dos pacients disposaven de R.X de tòrax i al punt XR3, trenta dos pacients disposaven de R.X de tòrax. No obstant, també es va constatar que hi havia vint-i-dos pacients que disposaven de les R.X de tòrax dels punts s0,s1 i s2 i dotze que disposaven de les R.X de tòrax dels punts s0, s1, s2 i s3 (Taula 8).

Es varen analitzar les diferències en el valor global de l'índex en els punts basal XR0 i de seguiment XR1, XR2 i XR3 dependent de les característiques clíniques dels pacients.

No obstant, en alguna de les característiques clíniques, es varen avaluar els resultats, primer tenint en compte totes les R.X de tòrax disponibles i posteriorment, tenint en compte les R.X de tòrax dels punts s0, s1, s2 i s3.

Taula 8. Distribució de radiografies per pacient i punt temporal en mesos. R.X de tòrax basal (XR0), primer control (XR1), segon control (XR2) i tercer control (XR3).

	XR0	XR1	XR2	XR3	
1	✓	0 ✗	2 ✓	7 ✓	12
2	✓	0 ✓	3 ✓	6 ✓	12
3	✓	0 ✗	2 ✓	7 ✓	10
4	✓	0 ✓	3 ✓	5 ✗	2
5	✓	0 ✗	2 ✓	5 ✓	12
6	✓	0 ✓	2 ✓	5 ✓	12
7	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✗	2
8	✓	0 ✗	2 ✓	6 ✓	10
9	✓	0 ✓	3 ✗	-2 ✓	13
10	✓	0 ✓	2 ✓	6 ✓	13
11	✓	0 ✓	3 ✓	7 ✓	13
12	✓	0 ✗	2 ✓	5 ✓	12
13	✓	0 ✓	3 ✓	6 ✓	12
14	✓	0 ✓	3 ✓	6 ✗	2
15	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✓	12
16	✓	0 ✗	2 ✓	5 ✗	2
17	✓	0 ✓	2 ✓	6 ✗	2
18	✓	0 ✓	3 ✗	2 ✗	2
19	✓	0 ✗	2 ✓	7 ✓	10
20	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✗	2
21	✓	0 ✓	3 ✓	6 ✓	11
22	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✓	12
23	✓	0 ✓	2 ✓	6 ✓	10
24	✓	0 ✓	3 ✓	5 ✓	11
25	✓	0 ✗	2 ✗	2 ✓	12
26	✓	0 ✗	2 ✓	6 ✓	11
27	✓	0 ✓	3 ✓	5 ✗	2
28	✓	0 ✓	3 ✓	7 ✓	11
29	✓	0 ✓	3 ✗	2 ✗	2
30	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✓	11
31	✓	0 ✓	3 ✓	7 ✓	14
32	✓	0 ✗	2 ✓	6 ✗	2
33	✓	0 ✓	3 ✓	6 ✓	13
34	✓	0 ✗	2 ✓	7 ✓	11
35	✓	0 ✓	2 ✓	7 ✗	2
36	✓	0 ✗	2 ✓	5 ✓	12
37	✓	0 ✓	2 ✓	7 ✓	11
38	✓	0 ✓	2 ✓	7 ✗	2
39	✓	0 ✓	2 ✓	7 ✓	11
40	✓	0 ✓	3 ✗	2 ✓	11
41	✓	0 ✓	3 ✗	2 ✗	2
42	✓	0 ✓	2 ✓	6 ✓	11
43	✓	0 ✓	3 ✓	5 ✓	14
44	✓	0 ✓	2 ✓	5 ✗	2
45	✓	0 ✓	3 ✓	5 ✗	2
46	✓	0 ✗	2 ✗	2 ✗	2
47	✓	0 ✗	2 ✓	7 ✓	11
48	✓	0 ✓	2 ✗	2 ✗	2
49	✓	0 ✓	2 ✓	6 ✗	2
50	✓	0 ✓	3 ✗	2 ✓	13
TOTAL	50	36	36	32	

Segons gènere i punt de seguiment clínic

Es van analitzar els resultats de l'índex al llarg del temps, tenint en compte totes les R.X de tòrax disponibles, per gènere, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] (Figura 24). Les variacions de l'índex eren més grans al inici del tractament.



Figura 24. Puntuació de l'índex [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Posteriorment es va avaluar l'índex, per gènere, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] A la resta dels tres successius punts de seguiment (s1, s2 i s3), no es van poder objectivar diferències estadísticament significatives entre els valors [REDACTED]
[REDACTED] (Taula 9) (Figura 25).

Taula 9. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]

[Redacted table content]



Figura 25. Puntuació de l'índex (X-ray score) [redacted]



Segons hàbit de fumar i punt de seguiment clínic

Es va observar que l'índex era [redacted]
[redacted]
[redacted] (Taula 10) (Figura 26).

Taula 10. Significació estadística dels resultats dels valors

[Redacted table content]

[Redacted table content]



Figura 26. Puntuació de l'índex (X-ray score)

[Redacted table content]

Segons Índex de Massa Corporal i punt de seguiment

Posteriorment, es va analitzar també si hi podia haver correlació entre el valor global de l'índex i l'índex de massa corporal (BMI: *body mass index*),

[Redacted text]

[Redacted text] (Taula 11) (Figura 27).

Taula 11. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]

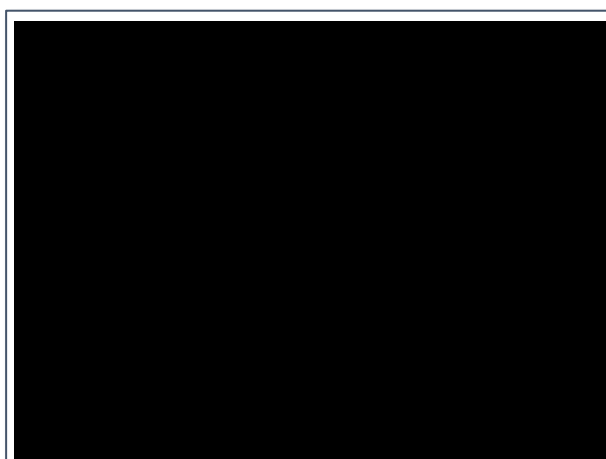


Figura 27. Puntuació del valor [REDACTED]

Un cop feta aquesta primera avaluació, es van agrupar els grups de preobesitat i obesitat i es van tornar a analitzar els resultats, [REDACTED] (Taula 12) (Figura 28).

Taula 12. Significació estadística dels resultats dels valors

A large rectangular area that has been completely redacted with black ink, obscuring the data and structure of Table 12.

Figura 28. Puntuació del valor

A small rectangular area that has been completely redacted with black ink, obscuring the data of Figure 28.

Segons microscòpia de l'esput, resultat del cultiu i punt següent

Es va analitzar també si hi podia haver relació entre el valor global de l'índex en els [redacted] i el resultat de la microscòpia de l'esput, [redacted]

[redacted]. Els pacients [redacted]

[redacted]

[redacted] També presentaven [redacted]

[redacted], [redacted]

[redacted]

[redacted] (Taula 13) (Figura 29).

Taula 13. Significació estadística dels resultats dels valors

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Figura 29. Puntuació del valor [Redacted]

Posteriorment, es van estratificar els pacients [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] (Taula 14) (Figura 30). No obstant, s'observava que els pacients [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Taula 14. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]

[redacted]

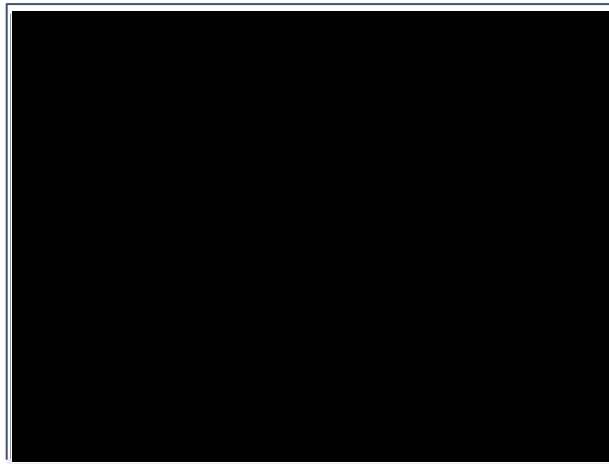


Figura 30. Puntuació del valor [redacted]

Un cop analitzats els valors de l'índex depenent dels resultats de la microscòpia de l'esput, es va voler avaluar si, amb els resultats del cultiu de l'esput, s'observava la mateixa correlació. [redacted]

[redacted] (Taula 15) (Figura 31).

Taula 15. Significació estadística dels resultats dels valors

[Redacted table content]

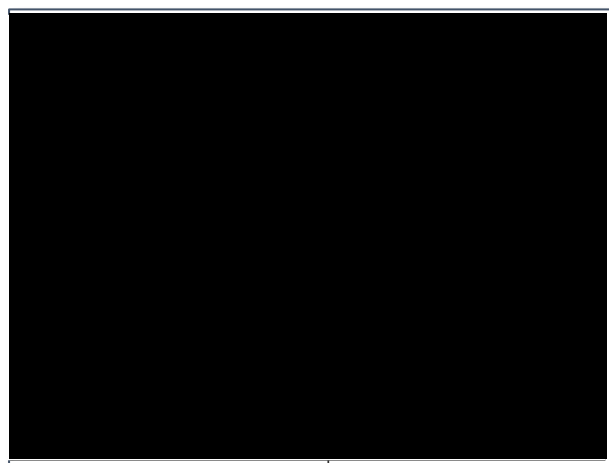
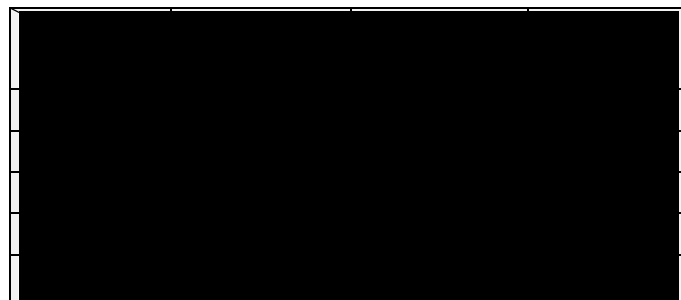


Figura 31. Puntuació del valor

Posteriorment, es van estratificar els pacients [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] (Taula 16) (Figura 32). No obstant, s'observava que els pacients [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Taula 16. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]

[redacted]



Figura 32. Puntuació del valor [redacted]

[redacted]

Segons resistències a fàrmacs i punt següent

Pel que fa a la correlació entre el valor global de l'índex i la TB amb resistència a fàrmacs [redacted]

[redacted] (Taula 17) (Figura 33).

Taula 17. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]

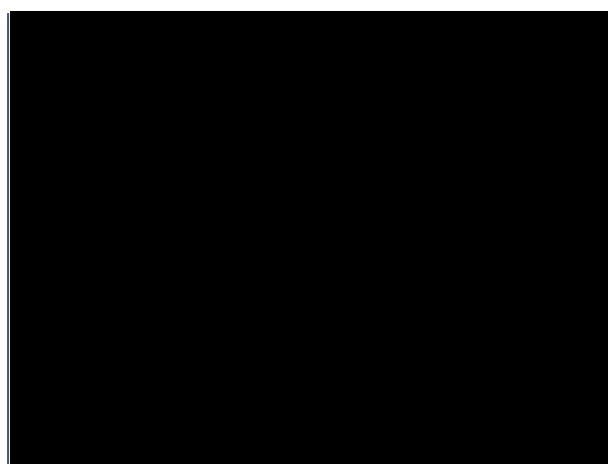
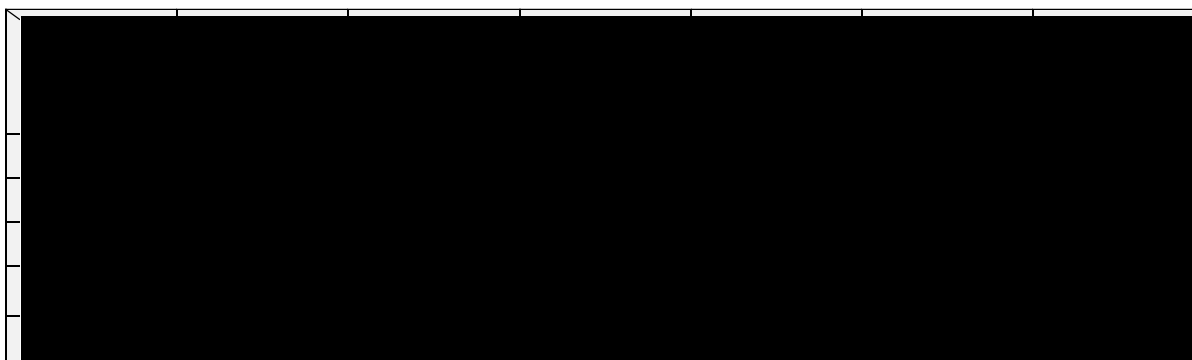


Figura 33. Puntuació del valor [redacted]

Es va mirar seguidament si els valors globals de l'índex [redacted]

[redacted] (Taula 18) (Figura 34).

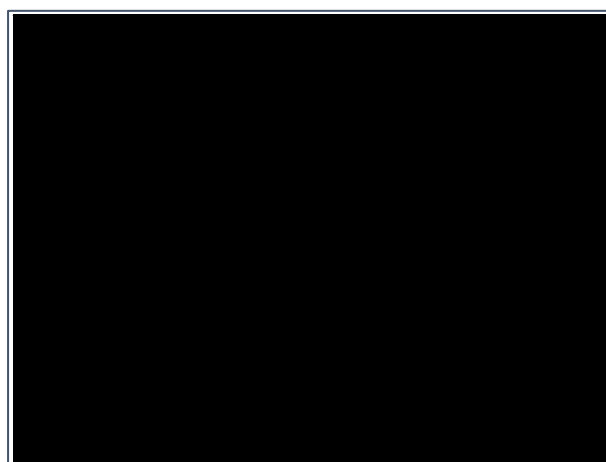
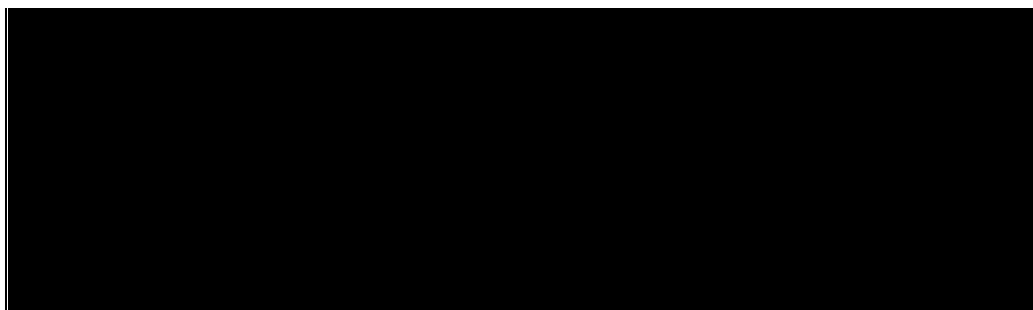


Figura 35 Puntuació del valor [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]

En resum, pel que fa al valor global de l'índex SA-BCN X-ray score, no es va trobar correlació entre aquest i [redacted] [redacted] que presentava el pacient.

Es va trobar significació estadística pel que fa a la correlació entre el valor [redacted] [redacted] [redacted].

Quan es va avaluar la correlació [redacted] [redacted]

[REDACTED]

Per cada resultat de cadascuna de les variables, es va avaluar si els valors obtinguts en l'índex [REDACTED] eren estadísticament diferents respecte a l'obtingut en els pacients que tenien altres resultats de la mateixa variable. Es mostra en una taula , el valor p en cada cas.

Pel que fa a la variable "Gènere", [REDACTED]

[REDACTED]. Per la variable "Microscòpia",

[REDACTED]

[REDACTED] En la resta de variables, s'observava [REDACTED]

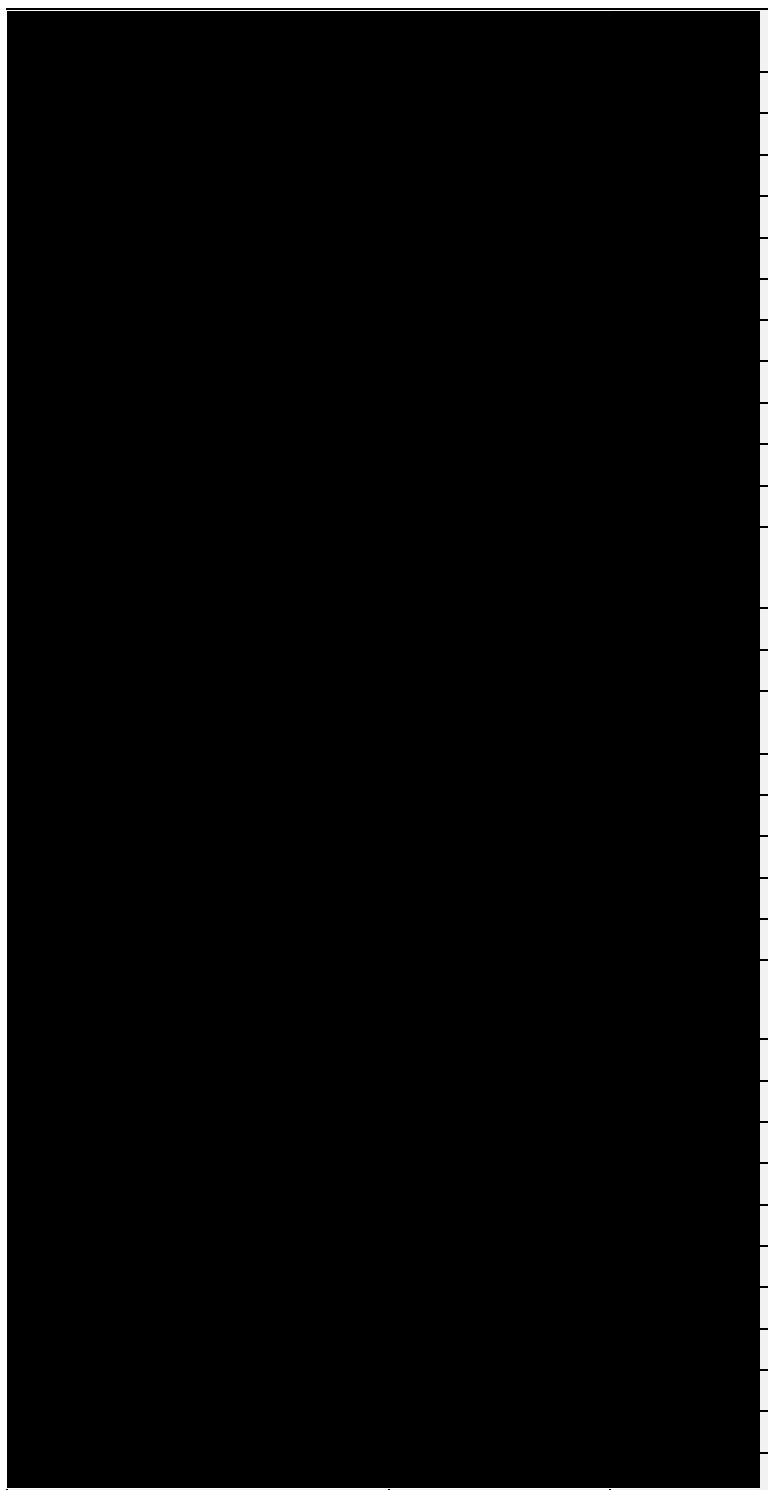
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Taula 20).

Taula 20. Valors de l'índex [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].



The table structure is partially visible, showing a header row and a large body of rows. The content within the cells is completely redacted.

Segons afectació pulmonar i punt de seguiment

Nombre de cavitats pulmonars

Pel que fa a l'afectació pulmonar, es va avaluar la correlació entre el nombre de cavitats i el valor de l'índex i, en aquest cas, es va observar



(Figura 36).

A s0, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

A s1, [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Taula 21. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

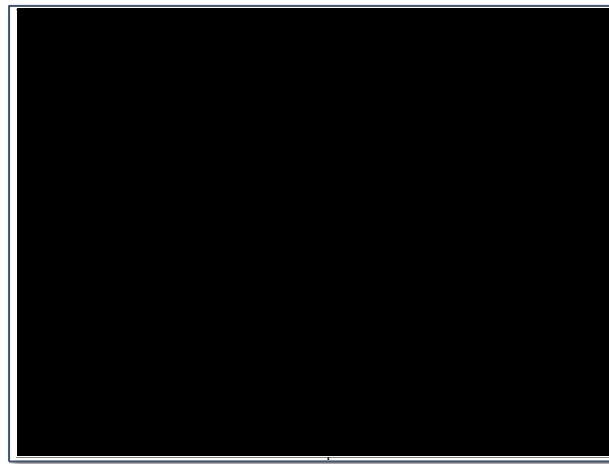


Figura 36. Puntuació del valor [redacted]
[redacted]
[redacted]

Mida de les cavitats pulmonars

Dins de les troballes de l'afectació pulmonar, també es va avaluar la correlació entre la mida de les cavitats (Figura 37) i el valor global de l'índex. Es va constatar que [redacted]

[redacted]
[redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted]

Per altra banda, també es va constatar que el valor [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

(Taula 22) (Figura 37).

Taula 22. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]
[redacted]
[redacted]



Figura 37. Puntuació del valor [redacted]
[redacted]
[redacted]

Segons afectació pleural i punt de seguiment

Pel que fa a l'afectació pleural, es va avaluar si hi havia correlació entre el valor de l'índex i la presència o no d'embassament pleural. Es va observar que els pacients

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Taula 23. Significació estadística dels resultats dels valors

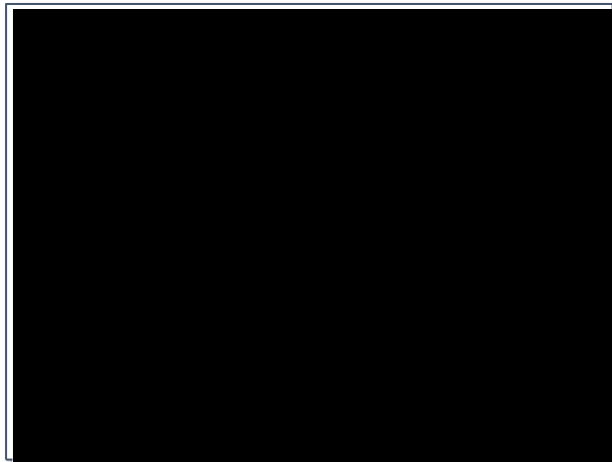
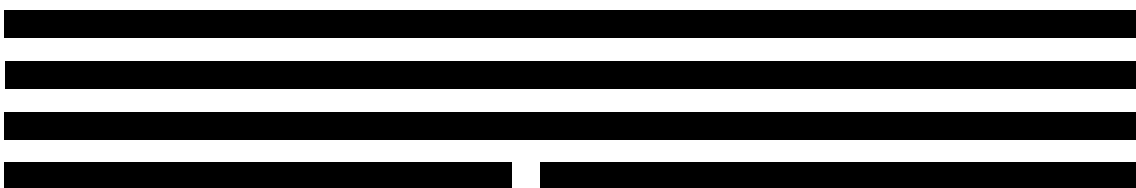


Figura 38. Puntuació del valor

Segons afectació pulmonar única o pulmonar i extrapulmonar i punt de seguiment

Es van analitzar també els valors globals de l'índex en persones amb TB pulmonar i aquelles que patien una TB pulmonar però a més a més presentaven afectació extrapulmonar. Per aquesta dada clínica, es van objectivar



establertes per la OMS (92). S'havien definit cinc possibles estats finals: curació, tractament completat, fracàs de tractament, cas perdut i mort. Amb aquesta anàlisi, es volia determinar si aquest valor de l'índex podia ser predictiu de l'estat final del pacient.

[REDACTED]

Taula 25. Significació estadística dels resultats dels valors [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Figura 40. Valor predictiu de l'índex, [redacted]
[redacted]
[redacted].

Amb aquests resultats, es varen agrupar els pacients [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted] [redacted]
(Taula 26) (Figura 41). En aquesta anàlisi, [redacted]
[redacted]

Taula 26. Significació estadística dels resultats dels valors [redacted]
[redacted] [redacted]
[redacted]

[redacted]											
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



Figura 42 Valor predictiu de l'índex, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

En resum, es va observar que hi havia [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] | [redacted] | [redacted]
[redacted]

També es va observar que en aquests pacients, que tenien malaltia més important, pulmonar, pleural o sistèmica, el valor de l'índex disminuïa al llarg del temps fins a s3 amb un rang major de disminució, tot i no arribar a valors de l'índex dels pacients amb menor gravetat de malaltia pulmonar o pleural o sense disseminació extrapulmonar. Per cada resultat possible de cadascuna de les variables, es va avaluar si els valors obtinguts en l'índex [redacted] eren estadísticament diferents en els pacients que tenien aquest resultat, respecte als pacients que presentaven altres resultats d'una mateixa variable.

Així, els pacients que tenien [redacted]
[redacted]
[redacted].

Els pacients amb cavitats [redacted]
[redacted]
[redacted]

Els pacients sense afectació pleural [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Pel que fa a la variable "Estat final", [redacted]
[redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted]

Es mostra el valor de l'índex \pm Desv i el valor p, en cada cas, en una taula (Taula 28).

Taula 28. Valors de l'índex [redacted], depenent de les diferents característiques radiològiques o clíniques avaluades. Els valors són la mitjana dels valors \pm Desv. N=nombre de pacients. Es remarca en negreta la significació estadística $p \leq 0,05$.



Es va fer també una anàlisi de la correlació entre les diferents variables clíniques i radiològiques. Es mostra en una taula, la relació entre les diferents variables clíniques, microbiològiques i radiològiques (Taula 29). Es va constatar que la mostra de pacients no era homogènia i que els individus no estaven distribuïts a l'atzar. Així, i amb un valor de $p < 0,01$, es va observar que:

- Els homes eren més fumadors que les dones.

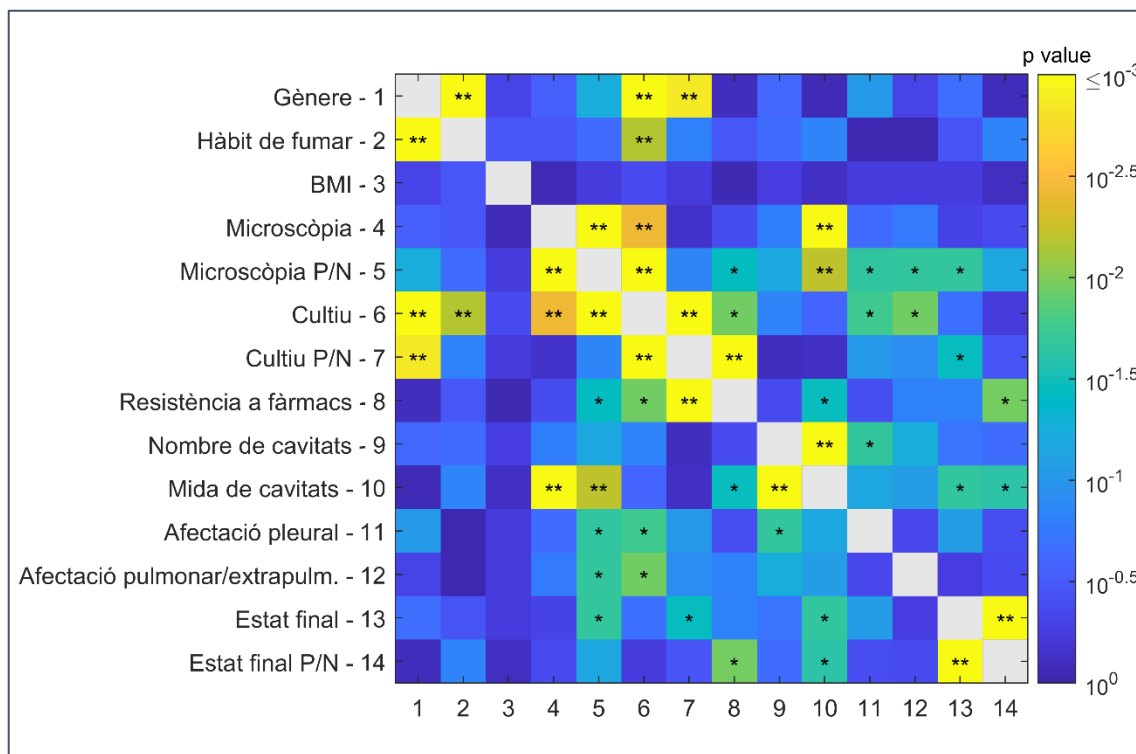
- Els homes tenien més sovint un cultiu positiu que les dones. Els homes tenien més tendència a tenir un cultiu positiu amb un comptatge de bacteris/ml més alt que les dones que tenien un cultiu positiu.
- Els pacients no fumadors tenien tendència a tenir un cultiu negatiu i, quan era positiu, el comptatge de bacteris/ml era més baix.
- Els pacients amb microscòpia positiva tenien més tendència a tenir cultiu positiu i amb comptatges per sobre de 20 bacteris per camp.
- Els pacients amb microscòpia negativa tenien tendència a no tenir cavitats o a tenir cavitats de menor mida mentre que els que tenien microscòpia positiva tenien més tendència a tenir cavitats de major mida.
- En el cas del tipus de resistència, els pacients amb MDR-TB o XDR-TB tenien tots el cultiu positiu.
- Els pacients amb un nombre més gran de cavitats tenien tendència a tenir cavitats de major mida. Els pacients amb un estat final de fracàs de tractament o mort tenien més tendència a ser XDR-TB O MDR-TB.

En d'altres, el valor de p va ser entre 0,01 i 0,05;

- Els pacients amb afectació pleural tenien més tendència a tenir més cavitats que els que no tenien afectació pleural.
- Els pacients amb afectació pleural tenien més tendència a tenir una microscòpia positiva respecte als que no tenien afectació pleural.
- Els pacients amb afectació pleural tenien tendència a tenir un cultiu positiu i amb comptatges de bacteris/ml més grans que els pacients sense afectació pleural.
- Els pacients amb TB pulmonar i extrapulmonar tenien més tendència a tenir microscòpia positiva.
- Els pacients amb TB pulmonar i extrapulmonar tenien més tendència a tenir un cultiu positiu i amb comptatge de bacteris/ml més alts mentre que els pacients amb TB pulmonar tendien a tenir un cultiu negatiu i, quan era positiu, tenien amb comptatges de bacteris/ml més baixos.

Els pacients amb un estat final de fracàs de tractament tenien més tendència a tenir microscòpia i cultiu positius.

Taula 29. Relació entre les diferents característiques clíniques dels pacients. * correspon a $0,01 < p \leq 0,05$, i ** a $p \leq 0,01$.



Posteriorment, es van analitzar els resultats de l'índex [redacted] a s0, tenint en compte totes les variables prèviament avaluades individualment, ara per parelles.

Es va avaluar si hi havia diferències significatives entre l'índex [redacted] a s0 en els pacients que presentaven un valor determinat de cadascuna de les variables de la parella respecte a l'índex que obtenien els pacients que tenien qualsevol dels altres valors de les dues variables estudiades. Es van recollir aquelles combinacions amb valor $p \leq 0,05$ i que podien tenir rellevància clínica. De les combinacions recollides de parelles estudiades, es va avaluar quines tenien pacients amb estat final de fracàs o mort, quants pacients hi havia a cada grup de cada parella de variables i es va calcular també el valor p. Els resultats es mostren en una taula (Taula 30).

Així, es va observar que:

- [redacted]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Els resultats de l'ajust logístic [REDACTED]
[REDACTED] (Figura 44):

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Amb el nombre de pacients estudiats, sembla que el llindar del valor de l'índex [REDACTED]
[REDACTED] i cal una mostra major per poder confirmar aquesta tendència. La probabilitat de tenir un estat final de fracàs de tractament o mort és proporcional al valor de l'índex pels signes d'activitat en l'estudi basal.

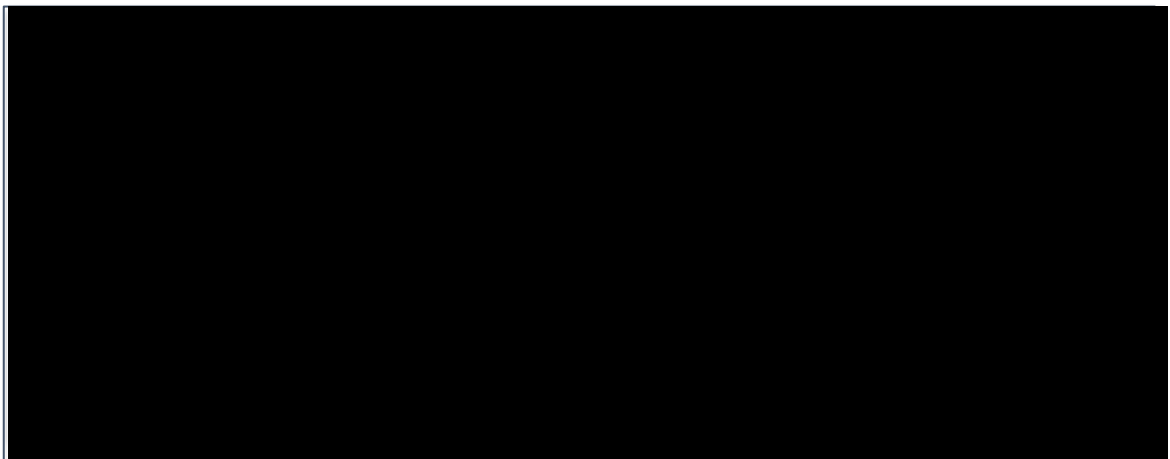


Figura 43. Freqüència de puntuacions de l'índex a s0 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Figura 44. Ajust logístic [redacted]
[redacted]
[redacted]

6. Discussió

La R.X de tòrax ha estat un dels pilars en el diagnòstic i seguiment dels pacients amb TB pulmonar des del seus inicis a finals del segle XIX i fins a l'actualitat i s'ha utilitzat en l'algoritme diagnòstic de la TB pulmonar. Als anys 70 del segle passat, es va posar en dubte el seu valor com eina diagnòstica per la seva sensibilitat i especificitat i per considerar-la cara. No obstant, aquests últims anys, els avenços tecnològics han permès disposar d'equips digitals que adquireixen les imatges amb una molt millor qualitat i la digitalització ha abaratit els costos. Actualment, la R.X de tòrax és més sensible pel cribratge de la TB que per la simptomatologia. Una R.X de tòrax patològica obliga a descartar TB activa amb tests de diagnòstic bacteriològic i per tant, pot ser utilitzada com eina per al diagnòstic de la TB, tot i que la seva especificitat és baixa. Permet descartar TB activa, sent útil quan es realitza abans de fer tractament per ILTB, tant en la població general, com en persones amb infecció per VIH (41). La R.X de tòrax ha recuperat protagonisme en el diagnòstic de la TB pulmonar.

Si la gravetat de l'afectació pulmonar a l'inici de la malaltia determina l'estat final del pacient després del tractament i la R.X és capaç d'avaluar amb precisió aquesta gravetat, llavors ha de poder predir també aquest estat final. L'avaluació de la R.X de tòrax consisteix en l'observació i la interpretació de les troballes radiològiques. Si s'aconsegueix un mètode que permeti fer una observació i una interpretació precises i quantificades a l'inici de la malaltia, amb una correcta concordança interobservador, la R.X de tòrax podria predir l'estat final després del tractament i es podria millorar l'abordatge terapèutic dels pacients en risc de fracàs de tractament o mort. Amb aquesta finalitat, s'han desenvolupat diferents índexs radiològics.

En aquesta tesi, s'ha dissenyat i optimitzat un índex radiològic a partir d'una versió que era molt preliminar, amb una cohort petita i més homogènia de pacients amb TB pulmonar d'una població amb una alta prevalença d'infecció per VIH i s'ha validat posteriorment amb una cohort més nombrosa de pacients amb malaltia pulmonar per TB més greu, amb major proporció de pacients amb TB resistent a fàrmacs.

S'ha demostrat la utilitat de l'índex a l'hora de quantificar la gravetat de la TB pulmonar activa en una R.X de tòrax basal i la seva evolució al llarg del temps i s'ha constatat que els signes radiològics de la TB no activa romanen estables al llarg del temps de seguiment.

S'ha establert una correlació entre els valors d'aquest índex [REDACTED] a la R.X basal i diferents valors de variables clíniques i microbiològiques de forma individual i amb parelles de valors de variables.

Per altra banda, s'ha demostrat que l'índex [REDACTED] a la R.X basal pot tenir un valor pronòstic pels estats finals desfavorables i que, per tant, es pot utilitzar per modificar el tractament en pacients en risc.

6.1. Comparació de l'índex SA-BCN X-ray score amb d'altres índexs existents

Consideracions generals

L'índex que s'ha elaborat en aquest treball, es va idear amb la premissa que fos senzill. S'ha plantejat un índex amb una presentació gràfica, amb una representació esquemàtica dels pulmons, espais pleurals i adenopaties, per a cadascuna de les troballes radiològiques de la TB [REDACTED]. Aquesta presentació permet traslladar l'observació radiològica a l'índex de forma simple i ràpida per personal mèdic radiòleg o no radiòleg i fins i tot, per personal no mèdic. La puntuació de les diferents variables que defineixen la TB activa i la no activa és també senzilla i les normes per completar l'índex són curtes i concises.

S'han descrit a la literatura diferents índexs clínics per a l'avaluació de la TB pulmonar on l'avaluació de les troballes radiològiques és curt i simple i consisteix únicament en el registre de la presència o no d'aquestes.

Així, per exemple, Bock et al, el 1996, varen idear un índex amb predictors clínics i radiològics amb la finalitat de detectar de forma més precisa aquells pacients amb sospita de TB pulmonar que requerien aïllament en el moment de l'ingrés a l'hospital, tot i que conclouien que l'índex no els era prou útil. Pel que fa a les dades radiològiques es recollia únicament la presència o no d'infiltrats als lòbuls superiors o cavitats (93).

Mylotte et al, el 1997, amb la mateixa finalitat varen descriure un índex basat amb dades clíniques i radiològiques. Es registrava la presència o no de canvis focals (infiltrats alveolars lobars o segmentaris, embassament pleural o adenopaties hilars o mediastínicas) o patró intersticial i es puntuava 0 si no hi havia anomalies

radiològiques i 1 si hi havia qualsevol de les troballes descrites prèviament. Aquesta puntuació s'afegia a d'altres puntuacions de dades clíniques (81).

Pel mateix context clínic, el Wisnivesky et al varen desenvolupar un índex clínic i radiològic on, en quant a troballes radiològiques, únicament es puntuava la presència o no de consolidació de lòbul superior i d'altres autors com Racokzy et al i Lagrange et al també varen elaborar un índex de característiques similars als descrits prèviament (84)(85)(87)(79).

Durant els anys 90 del segle passat i a principis del segle XXI, la literatura sobre els índexs a la TB pulmonar investigava el desenvolupament d'eines per aïllar de forma acurada en l'àmbit hospitalari pacients amb sospita clínic de TB. En tots els casos, els índexs combinaven diferents dades clíniques i radiològiques i no tenien, en cap cas, la finalitat de quantificar la gravetat inicial ni d'avaluar el seguiment d'aquests pacients. Les troballes radiològiques recollides eren més freqüentment els infiltrats de lòbuls superiors i les cavitats i es descrivien diferents sistemes de puntuació.

Posteriorment, es varen fer esforços per elaborar índexs predictius pel diagnòstic de la TB pulmonar en pacients simptomàtics, amb microscòpia negativa, en un entorn d'urgències hospitalàries. Així Soto et al el 2008, varen descriure un índex clínicoradiològic en el que es puntuaven els infiltrats apicals i l'afectació mil·liar que posteriorment varen validar el 2011 (76)(78). Solari et al també el 2008 i el 2011, varen publicar un índex per predir la TB pulmonar en pacients a urgències hospitalàries. En aquest cas, s'afegia la troballa de cavitats pulmonars i l'afectació mil·liar a més a més dels infiltrats pulmonars (88)(77).

El 2010, Ralph et al varen desenvolupar un índex radiològic numèric, *Timika X-ray score*, amb la intenció d'avaluar la gravetat dels pacients amb TB pulmonar amb microscòpia positiva. Es varen recollir els nòduls petits (1-2 mm.) o més grans (>2 mm.), consolidació confluent o a pedaços (*patchy consolidation*, en anglès), cavitació, lesions bronquials o fibrosi, adenopaties i embassament pleural i es dividia en tres zones el pulmó (superior, mitja i inferior). Les variables radiològiques d'aquest índex eren el percentatge de pulmó afectat i la presència o no de cavitats. La puntuació de l'índex era la resultant de la suma del percentatge de pulmó afectat + 40 si hi havia cavitats. La gradació del percentatge de cadascun dels pulmons afectat es feia visualment i no es descrivia cap esquema (68).

El 2015, Pefura Yone et al proposaven un índex radiològic simplificat basat en el descrit prèviament per Ralph per avaluar la gravetat i l'estat final del pacient. Es dividia el pulmó en tres parts, superior, mitja i inferior, s'avaluava visualment el percentatge de pulmó afectat per cada part i es feia una mitjana del percentatge de d'àrees afectades. En aquest cas, es va aplicar una ponderació a la presència de cavitats de 23.

Paral·lelament, existeixen sistemes de lectura i registre de les troballes compatibles amb TB a la R.X de tòrax semi-quantitatius basats en els existents per a l'estudi de les pneumoconiosis, dissenyats per a estudis de prevalença i per ser utilitzats per metges no radiòlegs (59). Aquests sistemes són llargs i complexos i requereixen d'entrenament previ per part dels lectors. Per a l'entrenament, existeixen sistemes internacionals, de la *International Labour Association* (ILO) i de la *Union for International Cancer Control* (UICC) per a la lectura de la R.X de tòrax.

En l'índex ideat en aquest treball, s'han tingut en compte totes les presentacions radiològiques [REDACTED]

[REDACTED] A la literatura consultada, no s'ha vist recollida [REDACTED]

(Figura 18) i [REDACTED]

[REDACTED] S'han escollit unes puntuacions [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aquest tipus de puntuació és més senzilla que les que es proposen en els diferents articles consultats, però al mateix temps, és més precisa que l'avaluació visual d'un percentatge d'afectació.

L'afectació pleural ha estat una de les variables per les que ha costat més d'afinar la puntuació [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] L'embassament pleural és líquid que es pot acumular de forma lineal a l'espai pleural i [REDACTED]

[REDACTED]

Habitualment, a la literatura, la variable d'embassament pleural s'ha registrat com present o no present o bé com a percentatge de camp pulmonar, que pot ser una mesura força imprecisa i d'apreciació subjectiva i variable (68)(84)(82). En aquest treball, s'ha fet especial èmfasi en definir [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

El disseny de l'índex permet obtenir un valor [REDACTED]
[REDACTED], les normes concretes elaborades per completar-lo, deixen poc marge per a la interpretació subjectiva. Es contempla a més a més, l'avaluació quantitativa i successiva dels controls evolutius amb valors [REDACTED]
[REDACTED]

Aquest mètode d'avaluació successiva tampoc s'ha trobat descrita a la literatura.

Un cop ajustat l'índex, s'ha comprovat que aquest avalua correctament l'afectació inicial per TB pulmonar en pacients en tractament, però també la seva evolució. Per altra banda, tal com es descriu a l'apartat 5.1. de Resultats de l'Estudi 1, s'observa una disminució del valor de l'índex [REDACTED], reflectint la millora dels pacients en tractament. Constatar que hi ha una petita disminució ja en el primer control evolutiu, i que aquesta es consolida, és més gran, al segon control evolutiu. Aquest resultat reflecteixen correctament l'evolució dels pacients amb TB pulmonar en tractament, en els quals la millora és lentament progressiva i la millora clínica precedeix la millora radiològica sempre en les infeccions pulmonars. Ralph et al varen demostrar també una disminució del seu índex al llarg del temps (68).

Consideracions sobre la utilitat de les cohorts utilitzades

Per a l'ajustament de l'índex s'han utilitzat les R.X d'una mostra d'una població més homogènia, amb infecció per VIH. Per a la validació de l'índex, s'han utilitzat les d'una mostra amb pacients amb TB més greu, d'una població completament diferent, amb major prevalença de MDR-TB i XDR-TB. Això ha permès que l'índex es testés amb les R.X de tòrax de dues poblacions de pacients amb tot l'espectre de presentacions radiològiques de la TB pulmonar i ha donat al treball més fiabilitat. En totes dues mostres, els pacients eren ambulatoris.

En una revisió feta per Pinto et al el 2012, per determinar la precisió diagnòstica i la reproductibilitat dels índexs radiològics existents, es va constatar que, dels tretze que es van analitzar, en dotze, les mostres de pacients eren de pacients hospitalitzats i els índexs s'utilitzaven per decidir l'aïllament dels pacients amb sospita de TB. Per altra banda, set estudis incloïen tot tipus de pacient amb sospita de TB (93)(88)(77), cinc estudis incloïen pacients amb sospita de TB amb microscòpia d'esput negatiu (85)(79)(76)(78) i un estudi exclouïa els pacients amb infecció per VIH (87).

Posteriorment, arran d'aquesta revisió, el 2013, Pinto et al varen desenvolupar un índex radiològic en pacients ambulatoris (73) sense o amb infecció per VIH, però el van testar i validar amb dues cohorts d'una mateixa població. L'índex descrit en aquest article permetia descartar TB de forma fiable en pacients sense coinfecció per VIH amb microscòpia negativa.

L'índex *Timika score* de Ralph et al va ser desenvolupat en pacients ambulatoris en una cohort amb pocs casos de pacients amb infecció per VIH i el van validar en una cohort amb major proporció de pacients amb coinfecció per VIH (68).

En conjunt, els índexs radiològics desenvolupats i publicats a la literatura a partir del 2010, estan validats en pacients ambulatoris de poblacions amb proporcions relativament petites de coinfecció per VIH i TB, però també amb poca prevalença de TB resident a fàrmacs.

No obstant, el 2015, Pefura-Yone et al varen descriure un índex simplificat basat en el *Timika score* i el varen avaluar respecte a aquest, en pacients hospitalitzats amb TB i coinfecció per VIH (80).

Consideracions sobre la concordança interobservador

En aquest treball, s'ha fet una anàlisi de la concordança, mitjançant l'índex de concordança, en la puntuació de l'índex [REDACTED] entre els dos lectors i, cal tenir en compte que, els dos lectors són radiòlegs. L'acord observat en aquest treball ha estat del 82,86% quan s'avaluen diferències de puntuació [REDACTED] del 95,96% [REDACTED]

No s'ha avaluat la concordança interobservador per a cadascun dels ítems que componen l'índex pels signes d'activitat.

La variabilitat en l'observació i la interpretació de les R.X de tòrax és més gran quan cap dels dos professionals que interpreten les R.X són radiòlegs o quan un és radiòleg i l'altre no ho és. Quan la lectura es fa per part dos radiòlegs la variabilitat interobservador és menor (94)(95).

Els sistemes de lectura i registre milloren la concordança intra i interobservador en estudis epidemiològics i en pacients amb immunodeficiència avançada per infecció per VIH (65); està en discussió no obstant, la seva precisió i variabilitat intra i interobservador en lectors no experts en pacients amb infecció per VIH (96). La majoria d'índexs que s'han desenvolupat històricament combinen dades clíniques i radiològiques i no es descriuen dades sobre variabilitat interobservador (72).

El 2010, Ralph et al, en el seu estudi varen realitzar una lectura per part d'un clínic i d'un radiòleg. Es va calcular la concordança obtinguda en l'avaluació de la primera cohort de pacients que era avaluada per un metge no radiòleg i un metge radiòleg, per les diferents variables dicotòmiques i contínues que s'utilitzaven. La concordança era quasi perfecte, amb valor de kappa, de 0,81, per variables categòriques com la presència de qualsevol tipus d'infiltrat. Éra substancial, de 0,70, per la presència d'infiltrats a pedaços (*patchy consolidation*, en anglès) i raonable, de 0,31 i 0,37 respectivament, per les consolidacions confluents i les cavitats. Per les variables contínues, s'obtenien coeficients de concordança ρ_c de 0,85 per al percentatge de pulmó afectat i de 0,69 per la mida de les cavitats. Globalment, es conclouïa que la concordança éra limitada (68).

El 2016, Thiel et al varen obtenir una concordança entre lectors, no radiòlegs, del 75% en l'índex l'índex *Timika X-ray score* utilitzat per a l'avaluació d'una cohort de pacients amb TB pulmonar amb microscòpia i cultiu positius i sense infecció per VIH (99).

El 2013, Pinto et al varen desenvolupar un índex radiològic que varen validar amb la lectura per part dos metges no radiòlegs, amb entrenament per a la lectura de R.X de

tòrax. En aquest cas, el valor kappa que es descrivia era moderat, entre 0,56, per petites opacitats i substancial, de 0,77, per l'embassament pleural. La concordança global sobre l'existència de troballes radiològiques de TB activa era de 0,52.

El 2015, Grozdanovic et al varen desenvolupar un índex radiològic i reportaven una concordança significativa entre radiòlegs a l'hora d'identificar infiltrats alveolars, una alta concordança, per la identificació de l'embassament pleural, del 73% i per la identificació de l'àrea pulmonar afectada. Pel que fa a la identificació de cavitats i d'adenopaties va ser menor (100).

Pel desenvolupament de *SA-BCN X-Ray score*, s'ha optat per fer aquest càlcul de l'índex de concordança pels valors de l'índex pels signes d'activitat per a cadascun dels pacients i cadascuna de les R.X de tòrax realitzades. El principal inconvenient que té aquest índex de concordança bàsic és que, part d'aquesta concordança, pot ser atribuïble a l'atzar. No obstant, l'avaluació ha estat feta per dos radiòlegs, metges especialistes amb formació específica per a l'avaluació de la R.X de tòrax. En aquest context, l'error atribuïble a l'atzar és menor. No s'ha fet el càlcul detallat del coeficient de concordança en cadascun dels ítems que componen l'índex.

Tal com s'ha dit prèviament, amb l'índex *SA-BCN X-ray score*, l'avaluació radiològica s'ha fet per part de dos radiòlegs, un amb experiència, l'altre en formació com a resident. Amb la revisió de la literatura, s'observa una diversitat en els lectors en cada estudi. La lectura pot fer-se amb dos lectors radiòlegs, amb un lector radiòleg i un altre metge no radiòleg o amb dos metges no radiòlegs, especialistes o no en pneumologia. Els metges no radiòlegs poden tenir o no formació i entrenament específic per a la lectura de la R.X de tòrax. A la pràctica clínica habitual, quan l'avaluació radiològica es fa en l'àmbit del pacient ambulatori, el més probable és que el lector no sigui radiòleg i per tant, la variabilitat entre lectors serà més gran. Una eina adequada per millorar aquesta variabilitat pot ser la formació i l'entrenament dirigits al coneixement de les troballes radiològiques característiques de la TB pulmonar.

En el cas del treball d'aquesta tesi, es demostra una bona concordança entre lectors radiòlegs, més gran que la que es descriu a la literatura, per tant l'índex és fiable. No obstant, caldria validar l'índex amb professionals no radiòlegs i fer una avaluació detallada de la concordança, amb els coeficients de concordança ρ_c i coeficient Kappa ponderat, per a cadascuna de les variables que componen l'índex.

Consideracions sobre la utilitat de l'índex en el seguiment de la TB pulmonar

En l'elaboració de l'índex *SA-BCN X-Ray score* es plantejava poder-lo utilitzar per a l'avaluació del seguiment dels pacients. A la primera cohort de pacients es va demostrar una disminució de l'índex al llarg del temps. A la segona, s'observava un lleu increment en el primer control evolutiu, per després observar-se també, una lleugera disminució de l'índex.

Aquest increment inicial es pot explicar perquè els pacients amb MDR-TB i XDR-TB acostumen a tenir una afectació inicial per TB més greu, amb una resposta més lenta al tractament i una evolució més tòrpida. En aquest sentit, Yeom et al van concloure que, en pacients amb TB primària amb MDR-TB sense infecció per VIH, l'afectació pulmonar per TB era més greu, amb major freqüència d'afectació bilateral, de presència d'infiltrats i de presència de cavitats que, a més a més, eren de mida més gran (55).

Per altra banda, tot i que, habitualment, es produeix una millora inicial de la TB pulmonar amb el tractament (101), ha estat descrit des de fa temps, el quadre d'empitjorament paradoxal inicial de la TB pulmonar en tractament. Amb l'aparició de la infecció per VIH, aquest quadre s'ha descrit també en pacients amb coinfecció per TB i VIH en tractament per la TB i en els que reben tractament antiretroviral combinat d'alta efectivitat (102)(54)(103)(104)(105). Això pot explicar també aquest increment inicial en l'índex.

En aquest sentit, l'índex *SA-BCN X-ray score* és precís en el seguiment dels pacients, cosa que no s'avalua en la literatura consultada. Ralph et al, varen observar que l'índex que havien desenvolupat disminuïa al llarg del temps, encara que no es precisava si hi havia diferències entre el seguiment de pacients en diferents contextos clínics (68).

Correlació amb les variables clíniques i radiològiques

Els índexs desenvolupats a dia d'avui, consultats a la literatura i referenciats prèviament analitzen l'associació de valors alts amb dades clíniques o radiològiques de forma individual.

Així Ralph et al, varen descriure una associació de l'índex, *Timika score*, amb el grau de positivitat de la microscòpia de l'esput basal, i una associació inversa amb dades clíniques com el *BMI*, la funció pulmonar, els valors d'hemoglobina (Hb), la tolerància a

l'esforç físic i la qualitat de vida tant en la mostra de pacients per generar l'índex com en la mostra de validació (68).

Kriel et al, els 2015 en el seu estudi retrospectiu sobre la predicció de l'estat final del pacient amb el mateix índex, entre els seus objectius secundaris, varen confirmar la correlació significativa entre valors alts de l'índex i valors de $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$, però escassa amb el temps de detecció en cultiu líquid o *TTD (time to detection on liquid culture*, en anglès) més curts (106).

Chakraborty et al, el 2018, analitzaven prospectivament el mateix índex i proposaven un valor llindar a partir del qual s'objectivava major durada de símptomes, índexs clínics més alts, *BMI* més baixos velocitats de sedimentació més altes (VSG) (74).

Pefura-Yone et en el seu índex simplificat i prenent com a referència el desenvolupat prèviament per Ralph et al, es va descriure l'associació amb major freqüència de cavitats en el gènere masculí, en pacients amb coinfecció per VIH, i en pacients amb hemoptisi. La mitjana de la proporció de pulmó afectat era més gran en el gènere masculí, en pacients amb dispnea, en pacients amb baix pes (60 kg), en pacients amb anèmia i en pacients sense coinfecció per VIH (80).

En aquest treball, s'ha demostrat un valor [REDACTED]

En el cas de la mida de les cavitats i l'afectació pleural, l'índex al primer control evolutiu [REDACTED]

[REDACTED]. Aquesta correlació de variables radiològiques amb l'índex, tant en el valor basal com en el primer control evolutiu, pot tenir interès pel maneig terapèutic d'aquests pacients.

Pel que fa al gènere, [REDACTED] i això s'explica perquè s'afegeixen altres factors que són més freqüents en el gènere masculí, com l'hàbit de fumar, l'alcoholisme, les droga addiccions o la coinfecció per VIH (107)(108).

Una càrrega bacil·lar alta inicial i les cavitats pulmonars s'han descrit a la literatura associades a la persistència de frotis d'esput positiu després de 2 mesos de tractament, que és un predictor de fracàs de tractament (109)(71). En aquest estudi, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED].
[REDACTED]
[REDACTED]
Els pacients [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

A més a més, s'han trobat [REDACTED]

[REDACTED] TB. Aquesta és una forma de presentació més greu, perquè sovint és també multisistèmica i el seu diagnòstic es retarda per la manca d'especificitat dels símptomes. La incidència de la TB extra-toràcica ha anat augmentant, en major proporció en pacients immunocompromesos i en pacients amb TB resistent a fàrmacs (24).

Per altra banda, s'ha demostrat també que els valors de l'índex [REDACTED] són més alts en parelles de variables clíniques i / o radiològiques que en els pacients que no presenten aquestes dues variables. Les variables que es correlacionen amb índexs més alts es refereixen a factors relacionats amb major gravetat de la malaltia.

En l'estudi realitzat en aquesta tesi, l'índex, *SA-BCN X-ray score* presenta una correlació amb dades clíniques i radiològiques i amb parelles de dades que s'associen a major gravetat a l'inici de la malaltia, en concordança amb les correlacions que es descriuen a la literatura. L'índex té doncs la capacitat de fer una gradació correcta i precisa de la gravetat de la TB a la R.X de tòrax inicial.

L'índex desenvolupat havia de tenir una utilitat real en l'àmbit assistencial i per això era fonamental demostrar si podia tenir valor predictiu per l'estat final del pacient.

Correlació dels índexs existents i l'estat final del pacient

Tal com s'ha exposat prèviament, els índexs elaborats fins fa pocs anys i descrits a la literatura combinaven generalment dades clíniques i radiològiques i tenien com objectiu principal la detecció de la TB pulmonar o bé per descartar-la en pacients amb microscòpia d'esput negatiu (72)(73)(78).

A partir del 2010, els articles publicats varen fer un pas endavant en el disseny i la finalitat dels índexs desenvolupats i es va començar a investigar la possibilitat de fer

una gradació de la gravetat de la TB amb índexs únicament radiològics i on s'explorava llur valor predictiu per l'estat final dels pacients.

En aquest sentit, Ralph et al varen publicar que el seu índex radiològic permetia fer una gradació de la TB inicial i predir la microscòpia de l'esput als dos mesos de l'inici del tractament, en pacients amb esput positiu i en un entorn amb baixa prevalença d'infecció per VIH (68). La no conversió del frotis d'esput als dos mesos d'inici del tractament, s'ha associat amb estats finals desfavorables i s'utilitza habitualment, per manca de predictors més potents. No obstant, en una revisió feta per Miller et al, el 2010, ja es conclouïa que tant la microscòpia com el cultiu de l'esput, al llarg del tractament, tenien baixa sensibilitat i especificitat per predir el fracàs del tractament i la recaiguda (110).

Kriel et al, el 2015, va utilitzar l'índex desenvolupat per Ralph et al, amb una major estandardització, en una cohort pacients amb esput positiu i sense coinfecció per VIH, per a avaluar l'estat final del pacient als dos i als trenta mesos d'inici del tractament, conclouent que no predeïa de forma precisa els estats finals desfavorables (106).

El 2021, Krishnamoorthy et al van avaluar la precisió predictiva de l'índex *Timika score*, en una cohort de pacients de l'Índia i conclouïen que, tant l'índex com un dels components de l'índex, que és el percentatge de pulmó afectat, tenien un valor predictiu baix si s'utilitzava com a paràmetre únic per predir l'estat final dels pacients en la seva mostra de pacients (75).

Per altra banda, Pefura-Yone et al, el 2015, van estudiar, en una cohort de pacients amb esput positiu i alta prevalença d'infecció per VIH, el rendiment del seu índex simplificat per predir l'estat final dels pacients, agafant com a paràmetre de l'estat final la conversió o no del resultat de l'esput als dos mesos de tractament i conclouïen que ambdós índexs podien predir de forma acceptable l'estat final del pacient (80).

Es recullen en una taula els resums dels articles consultats més rellevants (Taula 31) .

Taula 31. Comparació entre les característiques dels índexs radiològics existents. Es presenta la taula en dues pàgines.

Autors	Finalitat	Dades índex	Conclusions
<p>Ralph et al (2010) Índex radiològic, <i>Timika score</i> Estudi prospectiu Pacients microscòpia + Baixa prevalença d'infecció per VIH Avaluació per metge general i radiòleg</p>	<p>Generació Validació</p>	<p><i>Timika score</i> : Pulmó dividit en tres zones (superior, mitja i inferior) % pulmó afectat + 40 punts si presència de cavitat. Màxima puntuació: 140 Llindar=71</p>	<p>Associació amb: Resultat de la microscòpia als 2 mesos d'inici de tractament Grau de la microscòpia al diagnòstic BMI Funció pulmonar Tolerància a l'exercici i qualitat de vida</p> <p>L'índex disminueix al llarg del temps</p>
<p>Thiel et al (2016) Índex <i>Timika score</i> Estudi prospectiu Pacients TB amb microscòpia i cultiu +, no VIH Avaluació per metges no radiòlegs; pneumòlegs</p>	<p>Validació <i>Timika score</i></p>	<p><i>Timika score</i></p>	<p>Bona concordança intra i interobservador (metges no radiòlegs; pneumòlegs)</p> <p>Associació amb: Resultat microbiològic als 2 mesos de tractament</p> <p>Capacitat de l'índex per mesurar la gravetat de la TB</p>
<p>Chakraborty et al (2018) Estudi prospectiu Pacients TB amb microscòpia + no VIH Avaluació per dos pneumòlegs</p>	<p>Avaluació de la correlació entre <i>Timika score</i> i dades clíniques i microbiològiques</p>	<p><i>Timika score</i></p>	<p>Avaluació per dos pneumòlegs</p> <p>Associació d'índex>71 amb: Major durada de símptomes KPS Bandim I i II Baix BMI</p> <p>No associació significativa de cavitats amb: Microscòpia grau 3</p>

Autors	Finalitat	Dades índex	Conclusions
Krishnamoorthy et al (2021) Anàlisi longitudinal Pacients amb TB activa Avaluació radiòleg / pneumòleg	Precisió predictiva	<i>Timika score</i>	Estat final avaluat: conversió de l'esput al final de la fase de tractament intensiu Poca precisió predictiva del <i>Timika score</i> i del % de pulmó afectat
Pefura-Yone et al (2014) Índex simplificat basat en el <i>Timika score</i> (SCS) Estudi retrospectiu Pacients amb TB amb microscòpia + i amb alta prevalença de coinfecció per VIH	Generació Validació	Índex simplificat (SCS) basat en el <i>Timika score</i> Pulmó dividit en tres zones (superior, mitja i inferior) % pulmó afectat + 23 punts si presència de cavitat. Màxima puntuació: 123 Llindar=52	Associació amb: Resultat microbiològic als 2 mesos de tractament Dispnea Pèrdua de pes Anèmia Grau de la microscòpia al diagnòstic
M. Kriel et al (2015) Índex <i>Timika score</i> modificat Divideix cada pulmó en 6 parts Estudi retrospectiu descriptiu Pacients TB activa no VIH Avaluació per metges no radiòlegs	Estandardització <i>Timika score</i>	Utilitza <i>Timika score</i> , modificat. més estandarditzat més complicat: % pulmó afectat= [6 (zones pulmó afectat) x % d'afectació de cada zona de pulmó sumat per les 6 zones] / 600 + 40 punts si presència de cavitat	Bona concordança intra i interobservador (metges no radiòlegs) Associació amb: Resultat de la microscòpia als 2 mesos d'inici de tractament Temps fins cultiu basal Index basal significativament diferent en pacients amb estats finals favorables i desfavorables. Habilitat predictiva a tots els punts temporals pobre. Però no permet predir estat final mesurat com estat al final del tractament i als 30 mesos.

En l'estudi realitzat en aquest treball, s'ha avaluat la capacitat del valor inicial de l'índex pels signes d'activitat per predir l'estat final del pacient al final del tractament, establert segons les definicions de l'OMS (92) .

Pel que fa [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pels [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Els valors [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

S'ha observat a més a més que, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Aportacions del SA-BCN X-ray score respecte als altres índexs

Amb el disseny de l'índex SA-BCN X-ray score s'ha aconseguit assolir les premisses que es van plantejar a l'hora de dissenyar l'índex radiològic perquè aquest tingués utilitat real en l'àmbit assistencial. L'índex havia de ser simple i fàcil, fiable i precís. A més a més, havia de permetre quantificar les troballes radiològiques de la TB activa i de les seqüeles. Per tant, calia que es pogués expressar en forma de variables numèriques. Finalment, havia de poder-se convertir en un *software* d'anàlisi automàtica.

L'índex es presenta amb unes normes concises prèvies i amb un format d'esquema gràfic que facilita la seva utilització. A la literatura, els índexs no es presenten en format gràfic sinó que habitualment són en forma de fitxes.

Respecte als índexs existents a la literatura, pel que fa a la concordança interobservador, l'índex SA-BCN X-Ray score és similar. Tal com s'ha exposat prèviament, es va descriure una bona concordança interobservador en l'índex *Timika*

score de Ralph et al, en l'índex *Timika score* modificat, de M. Kriel et al. En l'índex simplificat anomenat SCS i basat en el *Timika score* de Pefura-Yone et al es fa la lectura per part d'un únic metge radiòleg (68)(106)(80).

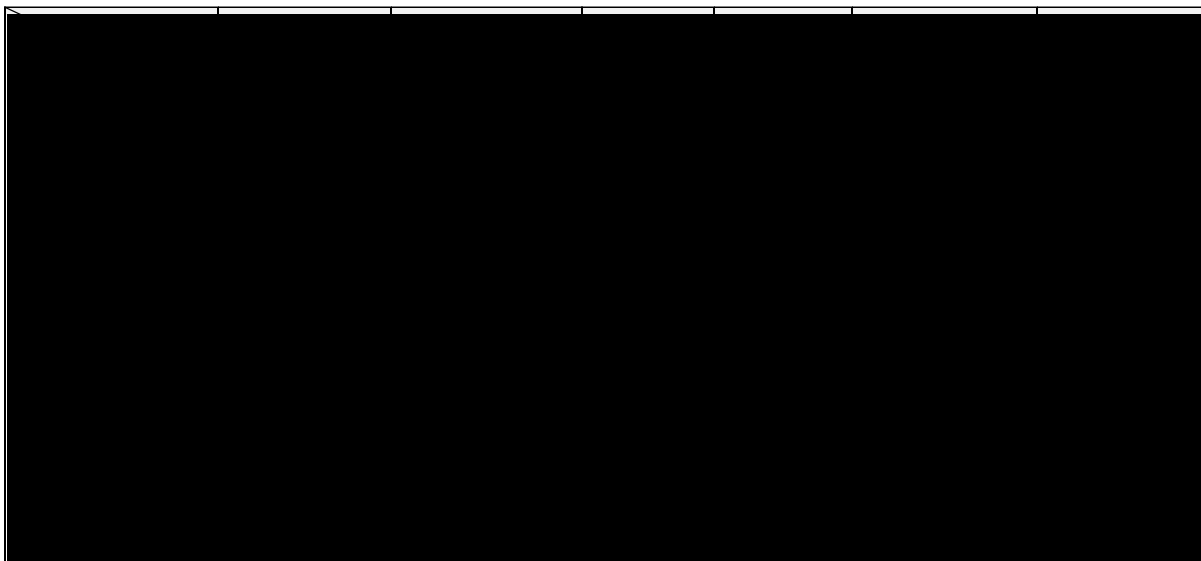
Pel que fa a la capacitat dels índexs existents per a avaluar correctament la gravetat de la TB, Ralph et al van demostrar que el *Timika score* era capaç de mesurar-la i va quedar recolzat pels resultats de l'estudi fet per Thiel et al el 2016. Ralph et al també van constatar que el seu índex disminuïa al llarg dels temps (68)(99).

Finalment, a l'hora de determinar si els índexs tenien valor predictiu per l'estat final del pacient, la majoria d'estudis prenen com a predictor de l'estat final el resultat de la microscòpia de l'esput als dos mesos de l'inici del tractament. Així els estudis de Ralph et al i el de Thiel on s'avaluava el mateix índex *Timika score* conclouien que aquest índex tenia valor predictiu per aquest paràmetre. En les investigacions fetes per Pefura-Yone et al amb un índex simplificat i per Kriel et al amb un índex *Timika score* modificat, també es constatava aquest valor predictiu amb el mateix paràmetre (68)(99)(80)(106). No obstant, aquests resultats van quedar contestats pels obtinguts en un estudi recent el 2021, realitzat per Krishnamoorthy et al en el qual es descrivia poca precisió predictiva de l'índex *Timika score* i del percentatge de pulmó afectat prenent com a predictor de l'estat final, la conversió de l'esput al final del tractament intensiu per TB (75). Per altra banda, Kriel et al, descrivia que l'índex modificat basat en el *Timika score* que van avaluar no permetia predir l'estat final mesurat al final del tractament (106).

El valor predictiu de l'índex *SA-BCN X-ray score* [REDACTED]

Es resumeixen en una taula, les aportacions de l'índex elaborat en aquest treball respecte diferències respecte als altres índexs existents (Taula 32).

Taula 32. Comparació entre els paràmetres avaluats pel SA-BCN X-ray score i els altres índexs existents.



6.2. Fortaleses i limitacions del treball

L'índex SA-BCN X-ray score ha estat generat amb una cohort de pacients adults, en l'àmbit ambulatori, en un entorn amb alta prevalença de coinfecció per VIH. S'ha validat amb una cohort més gran de pacients, també adults, ambulatoris, però de diferent localització geogràfica amb major prevalença de resistències a fàrmacs.

Les cohorts utilitzades per dur a terme aquest treball són de pacients adults. No s'ha estudiat l'índex en una població pediàtrica.

L'avaluació de les R.X de tòrax ha estat realitzades per dos radiòlegs i la concordança interobservador ha estat bona. Però, cal tenir en compte que, en l'àmbit ambulatori, l'avaluació radiològica de les R.X de tòrax es realitza més sovint per part de metges no radiòlegs, especialitzats o no en pneumologia, on la concordança pot ser menor.

El fet d'haver escollit una primera cohort amb alta prevalença de coinfecció per VIH i, una segona, de diferent localització geogràfica, amb major prevalença de resistències a fàrmacs dona fiabilitat als resultats obtinguts perquè les formes de presentació radiològica en pacients sense i amb coinfecció per VIH poden ser diferents amb major freqüència de troballes atípiques en pacients amb coinfecció per VIH, amb major freqüència [redacted]. En aquest sentit, en l'índex desenvolupat en aquest estudi, s'han recollit aquestes

7. Conclusions

1. [REDACTED]
2. L'índex SA-BCN X-ray score és una eina senzilla, fàcil d'utilitzar, reproduïble i precisa, amb petites variacions interobservador.
3. Algunes dades clíniques i microbiològiques s'associen als valors de l'índex SA-BCN X-ray score pels signes d'activitat en l'estudi basal.
4. [REDACTED].

8. Línies de futur

Tenint en compte les limitacions exposades anteriorment, es plantegen unes línies de futur un cop conclòs aquest estudi.

Per una part, s'està utilitzant l'índex com eina addicional en un assaig clínic en el marc d'un projecte europeu, el *SMA-TB Project (A novel Stratified Medicine Algorithm to predict treatment responses to host-directed therapy in TB patients)* H2020 EU-Funded coordinated project (Grant Agreement 847762).

En segon terme, una validació per lectors no radiòlegs, pneumòlegs o metges de família pot demostrar millor la utilitat de l'índex a la pràctica clínica diària. Un repte a assolir és validar-lo amb personal no mèdic, amb formació específica. Tot i que ja hi ha sistemes de formació i acreditació per a la lectura de la R.X de tòrax, especialment ben establerts en l'àmbit de la salut laboral, com s'ha exposat en la introducció, pot idear-se una formació específica per a l'avaluació de la R.X de tòrax a la TB pulmonar, amb especial èmfasi en la detecció de les variables utilitzades en aquest índex.

Finalment, s'està treballant en un projecte per dissenyar un suport digital del *SA-BCN X-ray score*. Això hauria de permetre traslladar el full de recollida de dades directament en format digital i fer el càlcul de l'índex de forma automatitzada. Ha de ser una eina versàtil en àrees rurals en països en vies de desenvolupament.

Fins a l'actualitat, s'han desenvolupat sistemes d'intel·ligència artificial per al diagnòstic de la patologia pulmonar i de la TB pulmonar. No obstant, en una revisió feta recentment, els sistemes desenvolupats a dia d'avui permeten el diagnòstic de la TB pulmonar, però no se n'han comercialitzat i certificat que facin una avaluació evolutiva o que portin eines per predir l'estat final del pacient (112).

El 2021, Codlin et al, fan un estudi comparatiu entre els diferents sistemes de detecció per ordinador CAD (*Computer-aided detection*, en anglès) actualment al mercat, certificats i desenvolupats per fer cribatge de la TB pulmonar amb R.X de tòrax.

Es va fer la lectura de R.X de tòrax per part de metges clínics especialitzats en TB amb diferent experiència en la interpretació de la R.X de tòrax. Van concloure que sis dels sistemes comercialitzats presentaven una capacitat semblant al lector expert (Qure.ai, DeepTek, Delft Imaging, JF Healthcare, OXIPIT, and Lunit) i un setè amb el lector d'experiència mitjana (Infervision). Únicament dos sistemes aconseguen fer una lectura significativament millor que el lector d'experiència mitjana (Qure.ai, Delft Imaging).

La precisió diagnòstica d'aquests sistemes disminuïa quan els pacients tenien antecedents previs de TB i estava també influenciada també per la qualitat tècnica de la imatge radiològica (113).

Es mostren en una taula, els sistemes CAD comercialitzats i certificats en l'actualitat i les seves característiques més rellevants (Taula 33).

Taula 33. Sistemes CAD actualment comercialitzats i certificats amb les característiques més rellevants

Eina	Perfil	Finalitat	Certificació	Desenvolupament	Edat dels pacients	Temps de processat	Capacitat per detectar canvis al llarg del temps
Delft Imaging CAD4TB		Diagnòstic Índex de patologia per TB Classificació binària "TB" o "no TB"	CE 0344 classe IIb	Comercialitzat	≥4 anys	≤20 s	-----
Envisionit DEEP AI RADIFY		Diagnòstic Categorització probabilitat de TB: 1) Alta 2) Intermèdia 3) Baixa 4) No TB	FDA CE pendent SAHPRA (classe A)	Comercialitzat En un futur: Àfrica, UK, USA	≥2 anys	30 ms	-----
inferVISION		Diagnòstic Probabilitat de TB	CE Classe II a	Comercialitzat Amèrica, Àsia-Pacífic, i Europa	≥12 anys	≤5 s	-----
JLK Jld-02K (JVIEWER-X)		Diagnòstic Probabilitat de TB Classificació binària "TB" o "no TB"	CE Classe I, Austràlia TGA Altres: FDA Corea, Nova Zelanda MEDSAFE, Turquia MoH, Indonèsia, FDA Tailàndia	Comercialitzat Corea del Sud, Estats Units, Índia, Xina, Japó Indonèsia, Laos, Tailàndia, Rússia, Dubai I Brasil	≥10 anys	15-20 s	-----
LUNIT Insight CXR		Diagnòstic Probabilitat de TB Classificació binària "TB" o "no TB"	CE i Corea MFDS	Comercialitzat	≥6 anys	5-20 s	-----
OXIPIT Chest Link Chest Eye		Diagnòstic Probabilitat de TB Classificació binària "TB" o "no TB"	Chest Eye: CE Classe II a Chest Link: CE Classe II (pendent)	Comercialitzat a Europa, Sud-Amèrica, Austràlia, Àsia, Pròxim orient i Àfrica	≥18 anys	Fins 10 s	-----
Qure.ai qXR		Diagnòstic Probabilitat de TB Classificació binària "TB" o "no TB"	CE	Comercialitzat	≥6 anys	≤60 s	-----
RadiSen AXIR		Diagnòstic Probabilitat de TB Classificació binària "TB" o "no TB"	CE	No comercialitzat. Únicament disponible amb equips RadiSen	≥16 anys	≤20 s	-----
VUNO VUNO Med-Chest X-ray		Diagnòstic Troballes al pulmó incloses en un índex per TB	Aprovat per Corea Certificat per CE	Comercialitzat Àsia, Europa	≥19 anys	≤ 5 s	-----

9. Referències bibliogràfiques

1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID Strategic Plan for Tuberculosis Research. 2018.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. WHO. Geneva; 2021.
3. Singh SP, Nath H. Early radiology of pulmonary tuberculosis. *Am J Roentgenol.* 1994;162(4):846.
4. World Health Organization. Tuberculosis prevalence surveys: A handbook. 2011.
5. Miller C, Lonroth K, Sotgiu G, Migliori GB. The long and winding road of chest radiography for tuberculosis detection. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700364.
6. Sakula A. Centenary of the discovery of the tubercle bacillus. *Thorax.* 1982;37:246–51.
7. Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez J, Piédrola-Angulo G. *Microbiología y Parasitología Médica.* 2ª edición. Salvat, editor. 1987.
8. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1–33.
9. Centro Nacional de Epidemiología. Tuberculosis. Vigilancia 2012 a 2017. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2019.
10. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: The essentials. *Radiology.* 1999;210(2):307–22.
11. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. WHO. 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. World Health Organization. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
13. CDC. Module 1 - Transmission and pathogenesis of tuberculosis. Self-Study Modul Tuberc. 2019;(1):1–31.
14. Catalunya BEDE. BEC. 2019;115–38.
15. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, Guy ES, Mortani Barbosa EJ, Shroff GS, et al. Pulmonary tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics.* 2017;37(1):52–72.
16. Hopewell PC. A clinical view of tuberculosis. *Radiol Clin North Am.*

- 1995;33(4):641–53.
17. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023–37.
 18. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973 Jan;63(1):88–92.
 19. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1978 Dec;89(6):932–3.
 20. Johnson TM, McCann W, Davey WN. Tuberculous bronchopleural fistula. *Am Rev Respir Dis*. 1973 Jan;107(1):30–41.
 21. de Castro CC, de Barros NG, Campos ZM, Cerri GG. CT scans of cranial tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. 1995;33(4):753–769.
 22. Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Med Biol Eng*. 2015;35(6):362–71.
 23. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A radiologic review. Vol. 27, *Radiographics*. 2007;27(5):1255–73.
 24. Raut AA, Naphade PS, Ramakantan R. Imaging Spectrum of Extrathoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(3):475–501.
 25. Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 2nd editio. WB Saunders, editor. Philadelphia; 1988. 2681–2686 p.
 26. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The Tuberculin Skin Test. *Clin Infect Dis*. 1993 Dec 1;17(6):968–75.
 27. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DEJ, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Apr;119(4):587–97.
 28. Domínguez J, Latorre I, Santin M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):302–11.
 29. Ferrara M, Losi R, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2006 Apr 22;367(9519):1328–34.
 30. Connell TG, Curtis N. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*. 2006;61:616–20.
 31. Richeldi L, Bergamini BM, Vaienti F. Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. *Eur Respir J*. 2008 Aug 1;32(2):524–5. 32. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon- γ release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2009;9.
 33. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary

- tuberculosis: A systematic review. Vol. 11, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2007. p. 485–95.
34. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006 Oct;6(10):664–74.
 35. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006 Sep 1;6(9):570–81.
 36. Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2006;61(9):783–90.
 37. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. WHO. 2020. 99 p.
 38. Goodman L. Felson's Principles of Chest Roentgenology, A Programmed Text. 5th ed. Elsevier, editor. 2019.
 39. Eisenberg RL, Romero J, Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier AA. Tuberculosis: Value of lateral chest radiography in pre-employment screening of patients with positive purified protein derivative skin test results. *Radiology.* 2009 Sep 1;252(3):882–7.
 40. Herring W. Radiología Básica: Aspectos fundamentales. 4a ed. Elsevier ES, editor. 2020.
 41. World Health Organization. Chest Radiography in Tuberculosis. WHO. 2016.
 42. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martínez-Rodríguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004;51(2):139–49.
 43. Harisinghani MG, McLoud TC, Shepard JAO, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics.* 2000;20(2):449–70.
 44. Restrepo CS, Katre R, Mumbower A. Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(3):453–73.
 45. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995 Jul;33(4):655–78.
 46. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Mar;146(3):497–506.
 47. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: New insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(7):415–30.
 48. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics.* 2001;21(4):839–60.
 49. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *Am J Roentgenol.*

- 1986;146(3):497–506.
50. Craig Blackmore C, Black WC, Dallas R V, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: A chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol.* 1996;3(2):103–9.
 51. Blackmore CC, Black WC, Dallas R V, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol.* 1996 Feb;3(2):103–9.
 52. Mammarrappallil JG, Anderson SA, Danelson KA, Stitzel JA, Chiles C. Estimation of Pleural Fluid Volumes on Chest Radiography Using Computed Tomography Volumetric Analysis: An Update of the Visual Prediction Rule. *J Thorac Imaging.* 2015 Sep;30(5):336–9.
 53. Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. Vol. 147, *The American review of respiratory disease.* United States; 1993. p. 1062–3.
 54. Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, Hollender ES, Ramsinghani R, Ashkin D. Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: Transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2000;174(1):43–9. Available from: www.ajronline.org
 55. Yeom JA, Jeong YJ, Jeon D, Kim K-I, Kim CW, Park HK, et al. Imaging findings of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(6):956–60.
 56. Lee ES, Park CM, Goo JM, Yim J-J, Kim H-R, Lee HJ, et al. Computed tomography features of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-HIV-infected patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2010 Jul;34(4):559–63.
 57. Fishman JE, Sais GJ, Schwartz DS, Otten J. Radiographic findings and patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Imaging.* 1998 Jan;13(1):65–71.
 58. The World Health Organization Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. 2014.
 59. Den Boon S, Bateman ED, Enarson DA, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. Development and evaluation of a new chest radiograph reading and recording system for epidemiological surveys of tuberculosis and lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(10):1088–96.
 60. Choe KO, Jeong HJ. Tuberculous Bronchial Stenosis: CT Findings in 28 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(5):971–6.
 61. Lee KS, Kim YH, Kim WS, Hwang SH, Kim PN, Lee BH. Endobronchial tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(3):424–8.
 62. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology.* 1987 Jul;164(1):115–9.
 63. Centre TC. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull World Health Organ.* 1960;23(4–5):535–85.

64. Simon G. Radiology in Epidemiological Studies and some Therapeutic Trials. *Br Med J.* 1966;2(5512):491–4.
65. Dawson R, Masuka P, Edwards DJ, Bateman ED, Bekker LG, Wood R, et al. Chest radiograph reading and recording system: Evaluation for tuberculosis screening in patients with advanced HIV. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(1):52–8.
66. Bohlig H, Bristol LJ, Cartier PH, Felson B, Gilson JC, Grainger TR, et al. UICC/Cincinnati Classification of the Radiographic Appearances of Pneumoconioses: A Cooperative Study by the UICC Committee. *Chest.* 1970 Jul 1;58(1):57–67.
67. ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis. Book. 2011. 43 p.
68. 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 Oct 1;65(10):863–9.
69. Ramarokoto H, Randriamiharisoa H, Rakotoarisaonina A, Rasolovavalona T, Rasolofo V, Chanteau S, et al. Bacteriological follow-up of tuberculosis treatment: a comparative study of smear microscopy and culture results at the second month of treatment. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2002 Oct;6(10):909–12.
70. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1996;77(2):124–9.
71. Wang JY, Lee LN, Yu CJ, Chien YJ, Yang PC. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirology.* 2009;14(7):1012–9.
72. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: A systematic review. *Eur Respir J.* 2013;42(2):480–94.
73. Pinto LM, Dheda K, Theron G, Allwood B, Calligaro G, van Zyl-Smit R, et al. Development of a Simple Reliable Radiographic Scoring System to Aid the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(1):1–7.
74. Chakraborty A, Shivananjaiah AJ, Ramaswamy S, Chikkavenkatappa N. Chest X ray score (Timika score): an useful adjunct to predict treatment outcome in tuberculosis. *Adv Respir Med.* 2018 Oct 31;86(5):205–10.
75. Krishnamoorthy Y, Knudsen S, Rajaa S, Lakshminarayanan S, Senbagavalli PB, Ellner J, et al. Accuracy of Timika X-ray scoring system to predict the treatment outcomes among tuberculosis patients in India. *Indian J Tuberc.* 2021 Aug 11. En impressió.
76. Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, Lambert ML, Gotuzzo E, et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Brazilian J Infect Dis.* 2008;12(2):128–32.
77. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, Van Der Stuyft P. Evaluation of clinical

- prediction rules for respiratory isolation of inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):595–603.
78. Soto A, Solari L, Díaz J, Mantilla A, Matthys F, van der Stuyft P. Validation of a clinical-radiographic score to assess the probability of pulmonary tuberculosis in suspect patients with negative sputum smears. *PLoS One*. 2011;6(4):2–7.
 79. Lagrange-Xélot M, Porcher R, Gallien S, Wagnier A, Pavie J, de Castro N, et al. Prevalence and clinical predictors of pulmonary tuberculosis among isolated inpatients: A prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(4):610–4.
 80. Pefura-Yone EW, Kuaban C, Assamba-Mpom SA, Moifo B, Kengne AP. Derivation, validation and comparative performance of a simplified chest X-ray score for assessing the severity and outcome of pulmonary tuberculosis. *Clin Respir J*. 2015;9(2):157–64.
 81. Mylotte JM, Rodgers J, Fassl M, Seibel K VA. Derivation and validation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(8):554–60.
 82. El-Solh A, Mylotte I, Sherif S, Serghani J, Grant BJB. Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Pneumologie*. 1997;51(11):1053.
 83. El-Solh AA, Hsiao C Bin, Goodnough S, Serghani J, Grant BJB. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. *Chest*. 1999;116(4):968–73.
 84. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG CR. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2471–6.
 85. Wisnivesky JP, Henschke C, Balentine J, Willner C, Deloire AM, McGinn TG. Prospective validation of a prediction model for isolating inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med*. 2005 Feb;165(4):453–7.
 86. Moran GJ, Barrett TW, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Ong S, et al. Decision Instrument for the Isolation of Pneumonia Patients With Suspected Pulmonary Tuberculosis Admitted Through US Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2009;53(5):625–32.
 87. Rakoczy KS, Cohen SH, Nguyen HH. Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score for Isolation of Inpatients With Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(10):927–32.
 88. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, Agapito J, Perez F, Samalvides F, et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(6):619–24.
 89. Hall FM. Fleischner Society glossary of terms: Infiltrates. *Radiology*. 2008;248(3):1083.
 90. Fisher R. On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*. 1922;222(594-604):309–68.

91. Fisher R. On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. *J R Stat Soc.* 1922;85(1):87–94.
92. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. 2013.
93. Bock NN, McGowan JE, Ahn J, Tapia J, Blumberg HM. Clinical predictors of tuberculosis as a guide for a respiratory isolation policy. *Pneumologie.* 1997;51(5):507–8.
94. Balabanova Y, Coker R, Fedorin I, Zakharova S, Plavinskij S, Krukov N, et al. Variability in interpretation of chest radiographs among Russian clinicians and implications for screening programmes: Observational study. *Br Med J.* 2005;331(7513):379–82.
95. Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, Vidondo B, Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2006 Oct;10(10):1123–6.
96. Kosack CS, Spijker S, Halton J, Bonnet M, Nicholas S, Chetcuti K, et al. Evaluation of a chest radiograph reading and recording system for tuberculosis in a HIV-positive cohort. *Clin Radiol.* 2017;72(6):519.e1-519.e9.
97. Kelly PM, Ardian M, Waramori G, Anstey NM, Syahrial H, Tjitra E, et al. A community-based TB drug susceptibility study in Mimika District, Papua Province, Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):167–71.
98. Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1500–6.
99. Thiel BA, Bark CM, Nakibali JG, Van Der Kuyp F, Johnson JL. Reader variability and validation of the Timika X-ray score during treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(10):1358–63.
100. 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.
101. Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser R GG. *Diagnosis of diseases of the chest.* 3d ed. Philadelphia: Saunders; 1989. 910–928 p.
102. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Pneumologie.* 1999;53(4):242–3.
103. Cheng VCC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PCY, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(11):803–9.
104. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without

- HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59(8):704.
105. Guo T, Guo W, Song M, Ni S, Luo M, Chen P, et al. Paradoxical Reaction In The Form Of New Pulmonary Mass During Anti-Tuberculosis Treatment: A Case Series And Literature Review. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3677–85.
 106. Kriel M, Lotz JW, Kidd M, Walzl G. Evaluation of a radiological severity score to predict treatment outcome in adults with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Nov 1;19(11):1354–60.
 107. Diwan VK, Thorson A. Sex , gender , and tuberculosis. *Lancet*. 1999;353:1000–1.
 108. Thorson A, Hoang Long N, Olof Larsson L. Chest X-ray findings in relation to gender and symptoms: A study of patients with smear positive tuberculosis in Vietnam. *Scand J Infect Dis*. 2009;39(1):33–7.
 109. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(1):58–64.
 110. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P, et al. Sputum Monitoring during Tuberculosis Treatment for Predicting Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jun;10(6):387.
 111. Palmieri F, Girardi E, Pellicelli AM, Rianda A, Bordi E, Rizzi EB, et al. Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients Presenting with Normal Chest Radiograph and Negative Sputum Smear. *Infection*. 2002;30(2):68–74.
 112. AI Products for TB [Internet]. 2021 [consulta 30 de gener de 2022]. Disponible a: <https://www.ai4hlth.org/>
 113. Codlin AJ, Dao TP, Vo LNQ, Forse RJ, Van Truong V, Dang HM, et al. Independent evaluation of 12 artificial intelligence solutions for the detection of tuberculosis [Internet]. Vol. 11, *Scientific Reports*. Sci Rep; 2021 Dec [consulta l'1 de febrer de 2022]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34903808/>