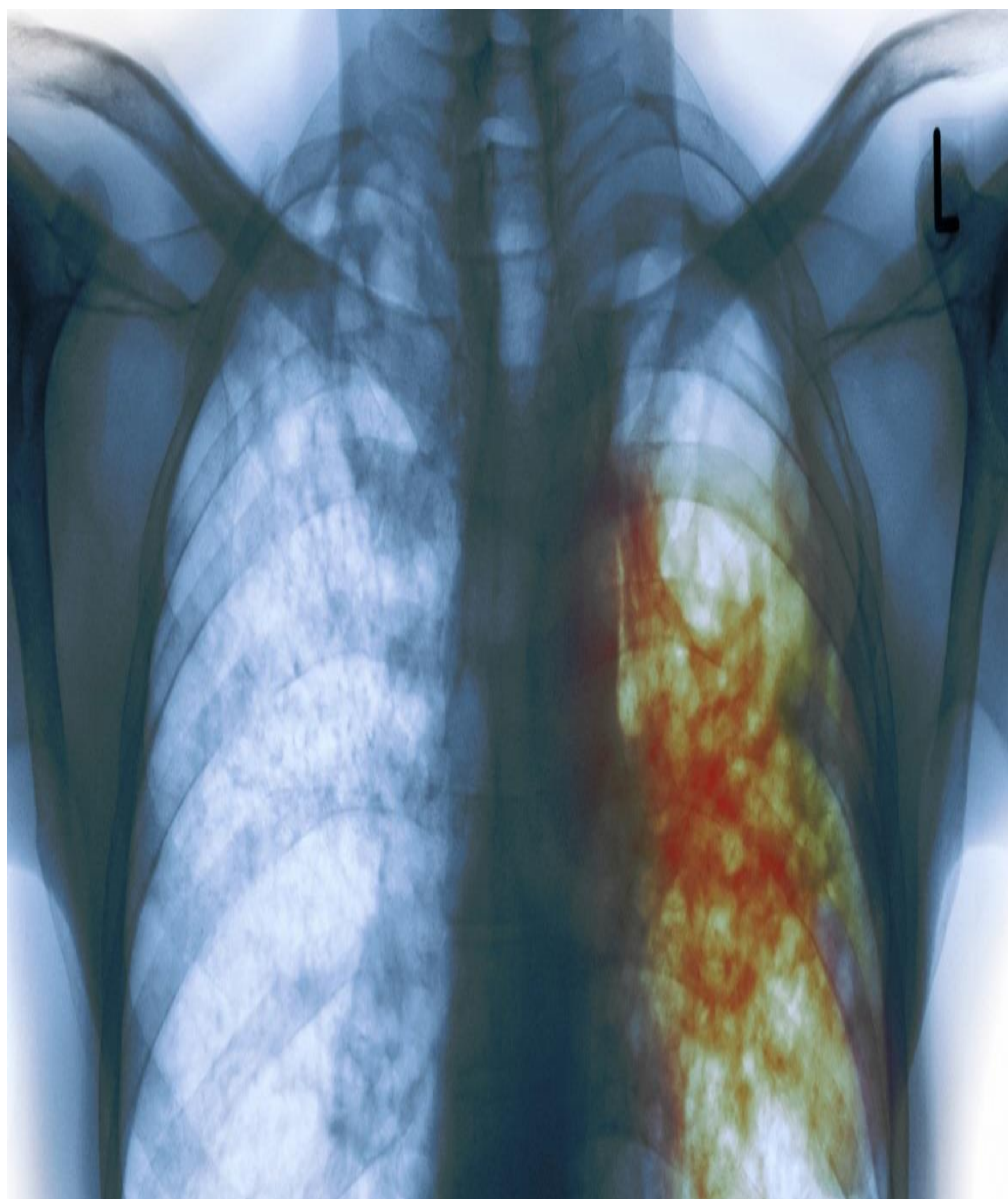


Fórmula de Navarro y Marco: Modelo predictivo clínico- radiológico para el diagnóstico precoz de la tuberculosis pulmonar



Navarro Ballester A, Marco Doménech SF, Fernández García P, Ibáñez Gual MV, Moreno Muñoz MR, Gomila Sard B.

1. Introducción: diagnóstico de la tuberculosis.

a) Clínica:

La clínica de la tuberculosis es inespecífica y muy variable.

b) Baciloscopia de BAAR:

La técnica convencional de Ziehl-Neelsen deja muchos casos sin diagnosticar.

c) Cultivo bacteriológico:

Tiempo de espera de 4-6 semanas.



d) Interferon Gamma Release Assays (IGRA) y prueba de la tuberculina:

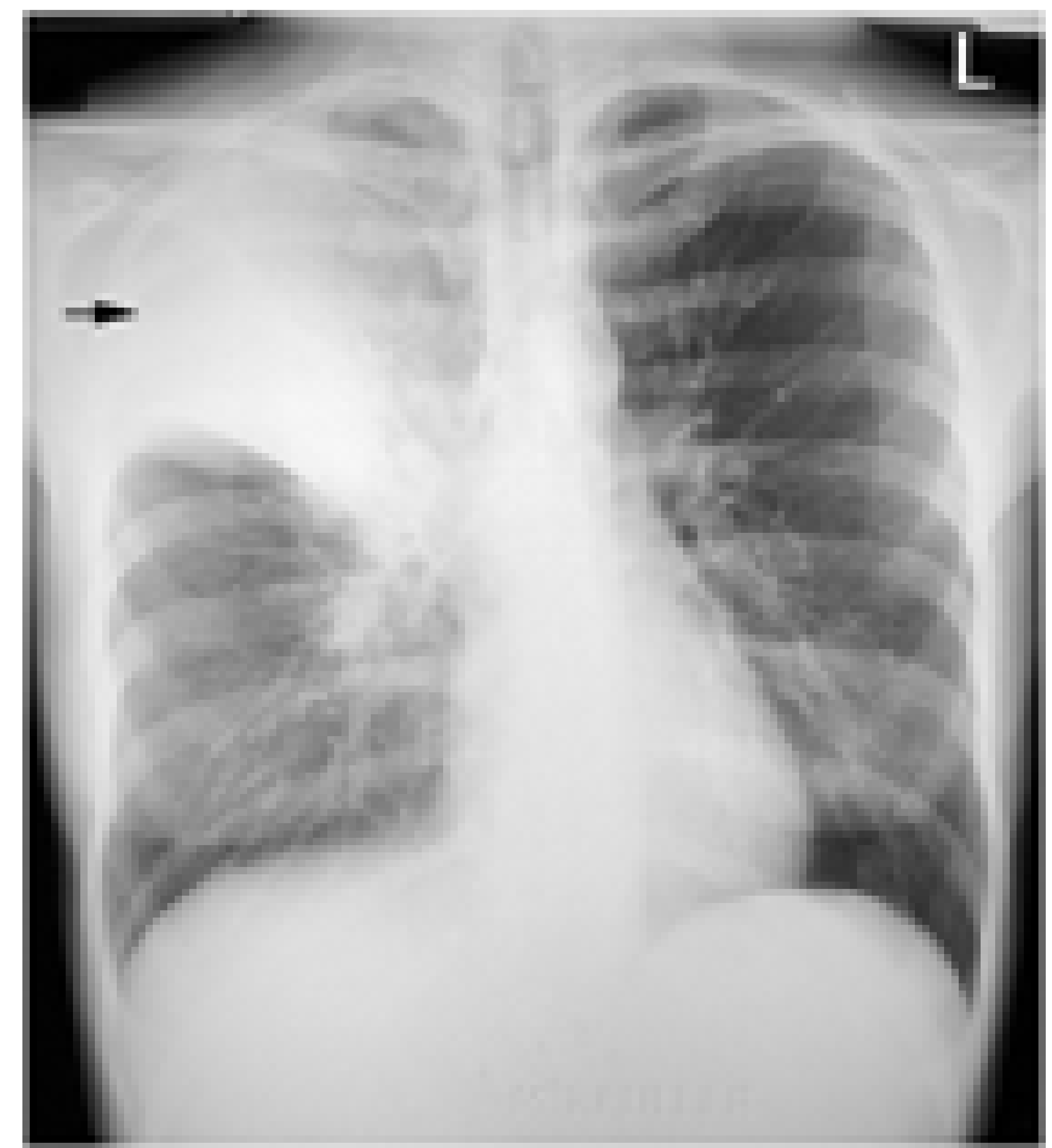
- Tienen su máxima utilidad en el diagnóstico de formas latentes de tuberculosis.
- Su sensibilidad y especificidad pueden ser bajas, siendo variables en función del grupo poblacional.

e) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

- Permite confirmar la presencia de este microorganismo en muestras biológicas a los 1-3 días.
- Elevado coste y la poca disponibilidad en áreas sanitarias menos desarrolladas.
- Especificidad y valor predictivo negativo más bajo de lo deseable en muestras de individuos VIH positivos.

f) Radiografía simple y TC de tórax:

- Es raro que radiografía de tórax sea normal en los pacientes inmunocompetentes con tuberculosis pulmonar.
- Por desgracia, esta alta sensibilidad se acompaña de una baja especificidad.
- Pese a todo, existen algunos patrones radiológicos que son sugestivos.
- La TC es una técnica más sensible y específica que la radiografía simple.



Hipótesis de trabajo

- La hipótesis de trabajo que plantea este estudio es desarrollar un modelo predictivo sobre la presencia de tuberculosis pulmonar activa utilizando datos epidemiológicos, clínicos, de radiografía simple y TC torácica.

Objetivos primarios:

1. Estudiar las variables de TC de tórax que pueden estar asociadas a la presencia de un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.
2. A través de una regresión logística multivariante, determinar las variables que, en conjunto, pueden predecir un cultivo positivo para tuberculosis, elaborando un sistema de puntuación predictiva que permita establecer el diagnóstico con relativa seguridad.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar las variables epidemiológicas que pueden presentar una mayor prevalencia en los pacientes con tuberculosis pulmonar.
2. Establecer los signos o síntomas cuya presencia ha sido más habitual en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa.
3. Determinar qué hallazgos en radiografía simple de tórax pueden asociarse con más fiabilidad a la presencia de cultivo positivo para tuberculosis.
4. Estudiar qué hallazgos radiológicos son sugestivos de la presencia de infección por micobacterias atípicas, en detrimento de la infección por M. tuberculosis.

2. Material y métodos.

- Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico de variables clínicas y epidemiológicas, así como los hallazgos radiológicos vistos en radiografía simple y TC de tórax realizadas por sospecha clínica de tuberculosis pulmonar
- En el periodo de tiempo de 10 años, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014, se recogieron todos pacientes de la base de datos del Hospital General Universitario de Castellón a los que se hubiera realizado un cultivo por sospecha de tuberculosis pulmonar y a los que también se les hubiera realizado una TC en el mismo episodio asistencial.
- Se estudiaron 62 variables: (variables epidemiológicas: 18, clínicas: 10, Radiografía simple de tórax: 9, TC Torácico: 25).

Dividimos a los pacientes según su edad y resultado del cultivo:

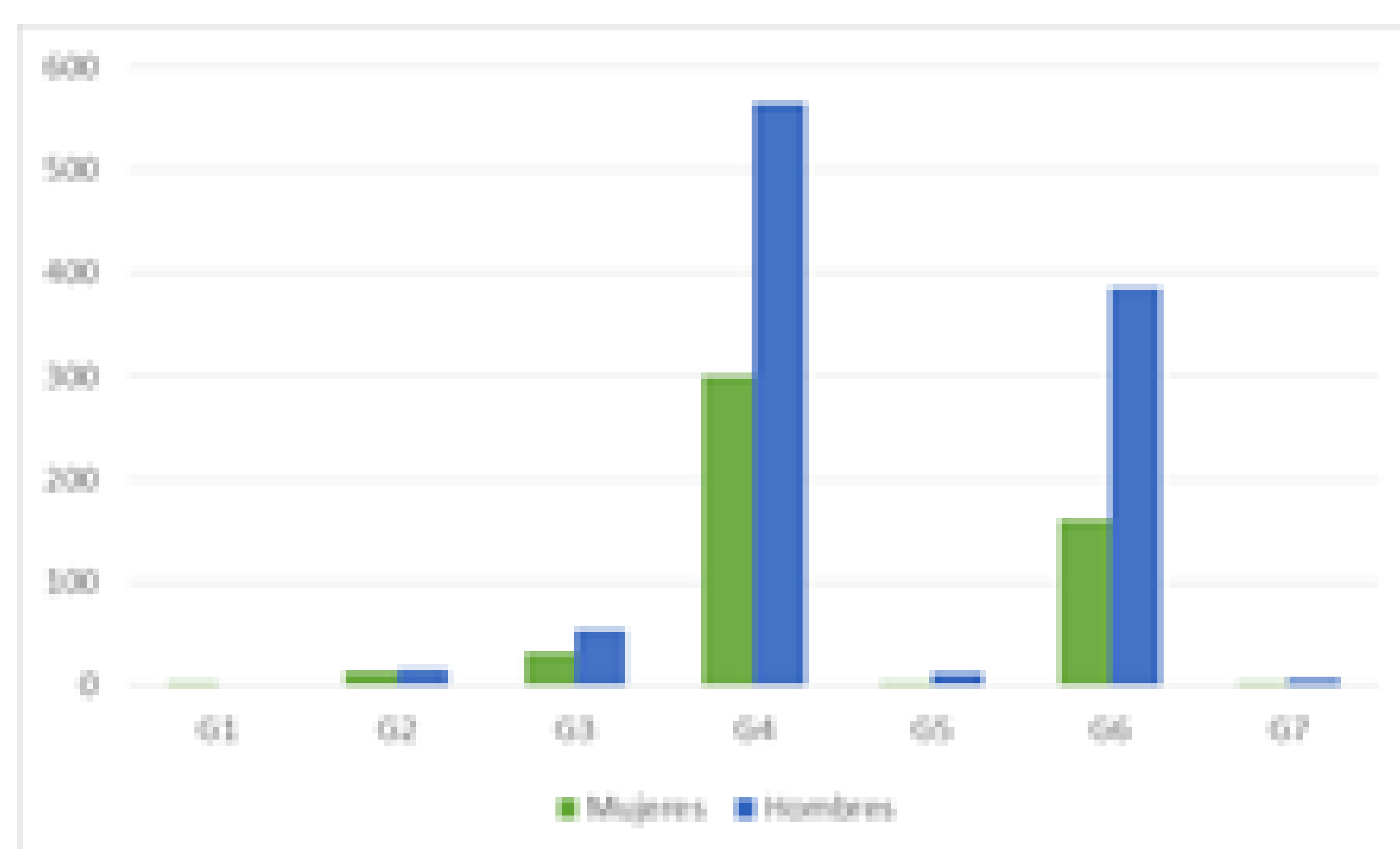
- **G1:** menores de 18 años con tuberculosis.
- **G2:** menores de 18 años con cultivo negativo.
- **G3:** pacientes de 18-65 años con tuberculosis.
- **G4:** pacientes de 18-65 años con cultivo negativo.
- **G5:** mayores de 65 años con tuberculosis.
- **G6:** mayores de 65 años con cultivo negativo.
- **G7:** Se añadió un séptimo grupo, formado por los pacientes que presentan un cultivo positivo para micobacterias atípicas, independientemente de su edad.

Análisis estadístico:

- Las variables que podían ser potenciales predictores de cultivo positivo para TBC se identificaron con un análisis univariante ($p < 0.05$).
- Con las variables significativas se realizó una regresión logística multivariante y a cada variable se le asignó una puntuación.
- Se determinó el área bajo la curva ROC, usando el Índice de Youden (Sensibilidad + Especificidad – 1) para indicar el mejor punto de corte.

3. Resultados.

- Tras la aplicación de los factores de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de **1.549 pacientes**.
- La edad media fue de 54,44 años (DE 19,90 años), con una mediana de 56 años.
- Un 66,8 % fueron hombres y el 33,12 % , mujeres.



3a. Variables epidemiológicas (18 variables):

- Sexo.
- Edad.
- Grupo al que pertenece el paciente.
- País de procedencia.
- Institucionalización en centros penitenciarios.
- Anemia.
- Antecedente de tuberculosis pulmonar previa.
- Antecedente de cirugía.
- Antecedente de trasplante de órgano sólido (especificando el tipo).
- Diabetes mellitus.
- Alcoholismo.
- Terapia con fármacos esteroideos.
- Enfermedades hematológicas.
- Enfermedad renal crónica (ERC).
- Colagenopatías.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Tabaquismo.

• **Antecedentes de tuberculosis pulmonar previa:**

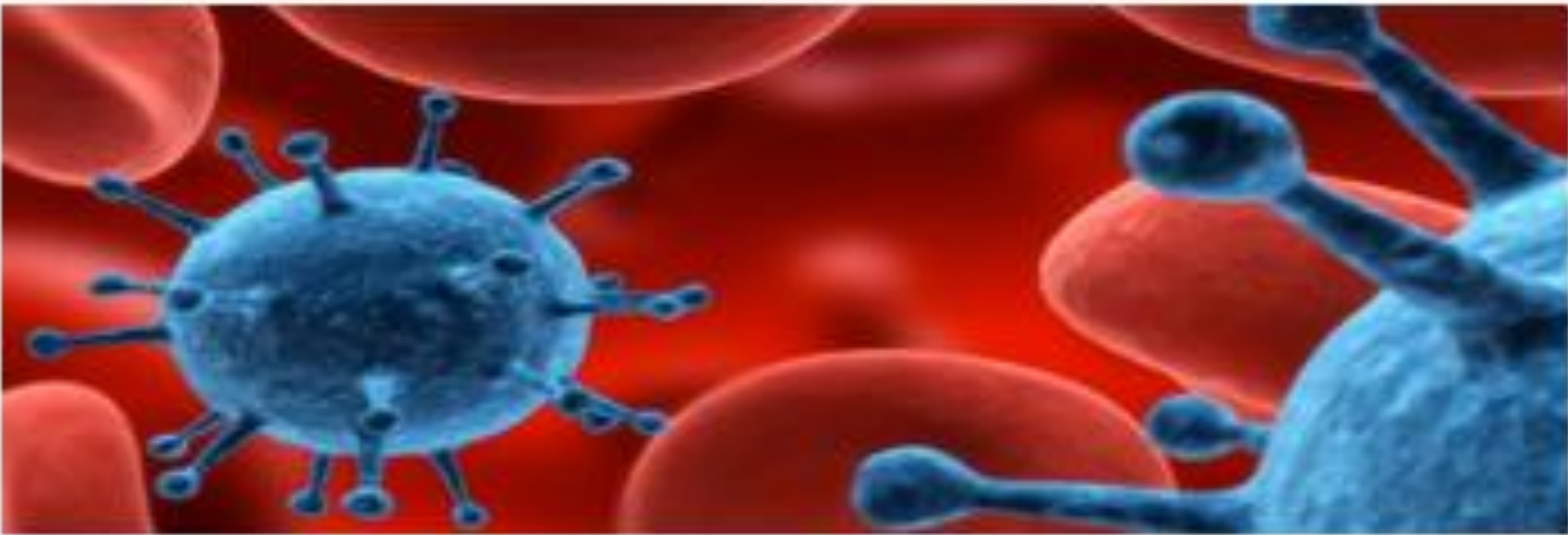
		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
TBC previa	Si	11 (10.9%)	23 (1.6%)
	No	90 (89.1%)	1416 (98.4%)
		p-valor	<0.0001
RR de tener TBC debido a tener TBC previa =5.4137 I.C. 95%: [3.2002-9.1581]			
Odds ratio: 7.55		(I.C. 95%) (3.4226 - 15.7423)	p-val<0.0001

• **Diabetes mellitus:**

DIABETES	SI	NO
G1+G3+G5	10 (9.9%)	91 (90.1%)
G7	4 (44.4%)	5 (55.6%)
	p-valor=0.014	

• VIH:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
VIH	Si	7 (6.9%)	24 (1.7%)
	No	94 (93.1%)	1415 (98.3%)
		p-valor= 0.0011	
RR de tener TBC debido al VIH= 3.6249 I.C. 95%: [1.8354 – 7.1592]			
Odds ratio: 4.4498		(I.C. 95%) (1.7133 – 10.1517) p-val: 0.0036	



• **Tabaquismo:**

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Fumador	Ex	5 (5.0%)	310 (21.5%)
	Si	26 (25.7%)	257 (17.9%)
	No	70 (69.3%)	872 (60.6%)
		p-valor= 0.0002	

• **Alcoholismo:**

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Alcoholismo	Si	16 (15.8%)	92 (6.4%)
	No	85 (84.2%)	1347 (93.6%)
		p-valor= 0.00069	
RR de tener TBC debido al alcoholismo=2.4959 I.C. 95%: [1.5183 – 4.1027]			
Odds ratio: 2.7726		(I.C. 95%) (1.5089-4.8169)	p-val:0.0016

3b. Variables clínicas (10 variables):

- Fiebre/ febrícula.
- Tos con/ sin expectoración.
- Pérdida de peso.
- Dolor torácico.
- Sudoración nocturna.
- Disnea.
- Hemoptisis.
- Mal estado general.
- Síndrome constitucional.



NO SIGNIFICATIVAS

3c. Variables en radiografía simple de tórax (9 variables):

- **Nódulo pulmonar.**
- **Masa pulmonar.**
- **Consolidación pulmonar.**
- **Atelectasia.**
- **Patrón intersticial.**
- **Bronquiectasias.**
- **Masas mediastínicas.**
- **Agrandamiento de los hilios pulmonares.**
- **Derrame pleural.**

• Nódulos pulmonares:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Nódulo.RX	Si	15 (14.9%)	86 (6%)
	No	86 (85.1%)	94 (94%)
		p-valor= 0.00106	
RR de tener TBC debido Nódulo.RX=2.48 I.C. 95%: [1.49 -4.14]			
Odds ratio: 2.76		(I.C. 95%) (1.47 - 4.87)	p-val=0.0022



Masa pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Masa en RX	Si	17 (16.8%)	45 (3.1%)
	No	84 (83.2%)	1394 (96.9%)
		p-value=0.0001	
RR de tener TBC debido Masa en RX=4.82 I.C. 95%: [3.05 – 7.60]			
Odds ratio: 6.28		(I.C. 95%) (3.35 – 11.30) p-value=0.0001	



		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Masa RX	Cavitada	8 (47.1%)	7 (15.6%)
	No cavitada	9 (52.9%)	38 (84.4%)
		p-value= 0.024	
RR de tener TBC debido a Si (C) =2.78 I.C. 95%: [1.31 – 5.92]			
Odds ratio: 4.65		(I.C. 95%) (1.32 – 17.23)	p-value=0.017

• Consolidación pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Consolidación en RX	Si	53 (52.5%)	393 (27.3%)
	No	45 (47.5%)	1046 (72.7%)
		p-value=0.0001	
RR de tener TBC debido a Consolidación en RX=2.71		I.C. 95%: [1.85 – 3.94]	
Odds ratio: 2.94		(I.C. 95%) (1.95 – 4.42)	
		p-value=0.0001	

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Consolidación.RX	Cavitación	6 (11.3%)	9 (2.3%)
	No cavitación	47 (88.7%)	384 (97.7%)
		p-value= 0.0023	
RR de tener TBC debido a Si(C)=3.66		I.C. 95%: [1.86 – 7.21]	
Odds ratio: 5.45		(I.C. 95%) (1.72 – 16.08)	
		p-value=0.005	



- Masa mediastínica:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Masa.med	Si	8 (7.9%)	35 (2.4%)
	No	93 (92.1%)	1404 (97.6%)
		p-valor= 0.0005	
RR de tener TBC debido a Masa.med =2.9948(I.C. 95%: [1.5549 – 5.7678]			
Odds ratio: 3.4959		(I.C. 95%) (1.4596 – 7.4231)	p-val:0.0058



3d. Variables en TC de tórax (25 variables):

- Micronódulo pulmonar.
- Nódulo pulmonar.
- Masa pulmonar.
- Consolidación pulmonar.
- Tractos fibróticos cicatriciales.
- Atelectasia.
- Engrosamiento septal.
- Pérdida de volumen.
- Enfisema.
- Patrón de árbol en brote.
- Patrón en vidrio deslustrado.
- Bronquiectasias.
- Adenopatías.
- Derrame pleural.
- Empiema.
- Engrosamiento pleural.
- Derrame pericárdico.

3d. Variables en TC de tórax:

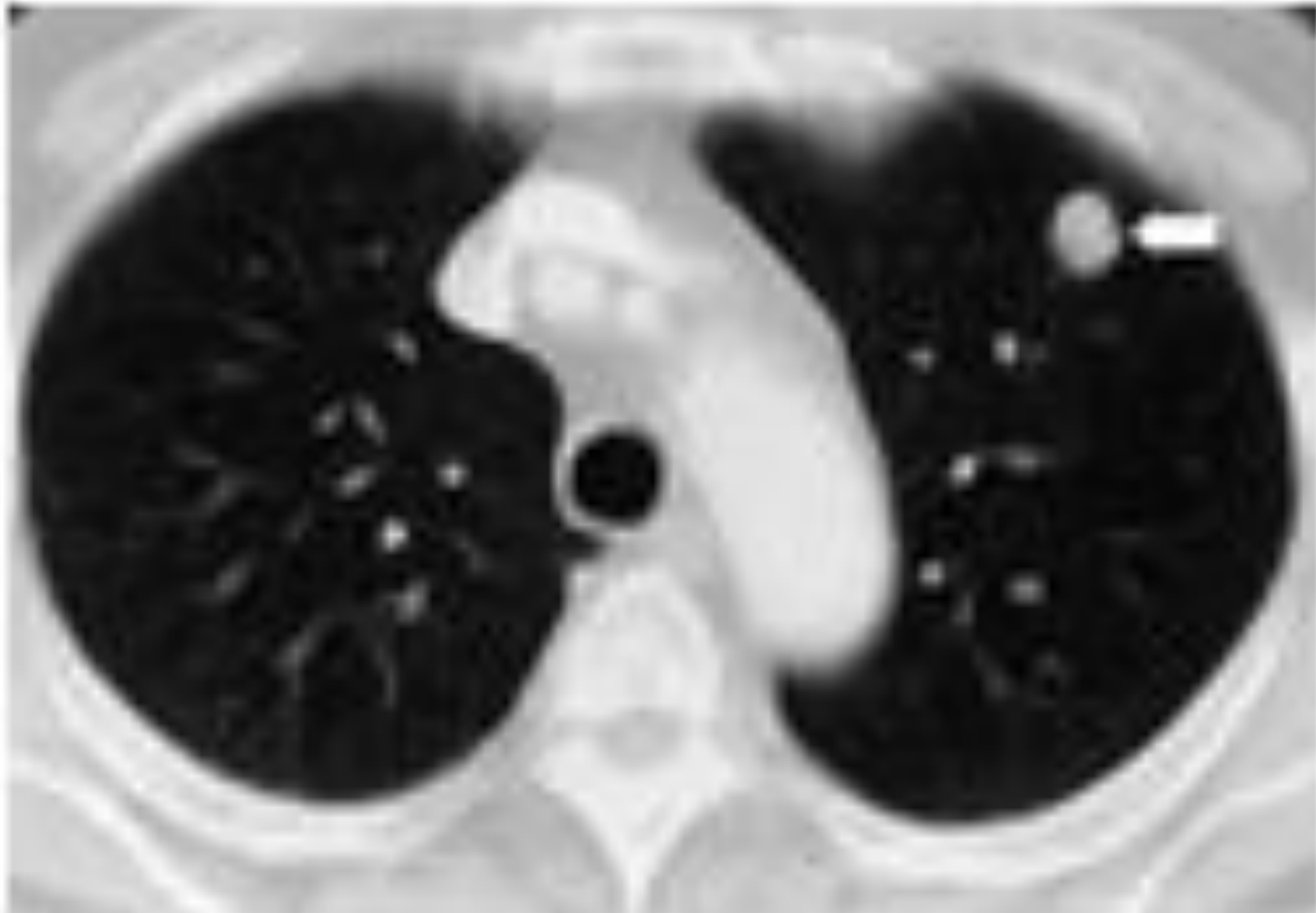
- Micronódulo pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Distribución al azar	Si	19 (47.5%)	11 (9.2%)
	No	21 (52.5%)	109 (90.8%)
		p=0.0001	
RR de tener TBC debido a Distribución al azar=3.92		I.C. 95%: [2.43 – 6.32]	
Odds ratio: 8.74		(I.C. 95%) (3.68 – 21.85)	
		p=0.0001	



- Nódulo pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Cavitación Nódulo	Si	22 (73.3%)	23 (21.7%)
	No	8 (26.7%)	83 (78.3%)
		p=0.0001	
RR de tener TBC debido Cavitación nódulo=5.55		I.C. 95%: [2.65 – 11.49]	
Odds ratio: 9.61		(I.C. 95%) (3.89 – 26.01)	
		p=0.0001	



Masa pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
MASA CAVITADA	Si	25 (85.2%)	57 (42.9%)
	No	4 (13.8%)	76 (57.1%)
p-valor<0.0001			
RR de tener TBC debido a MASA CAVITADA = 6.09 I.C. 95%: [2.22 – 16.7]			
Odds ratio: 7.99 (I.C. 95%) (2.88 – 29.05) p-valor<0.0001			



Consolidación pulmonar:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
CONSOLIDACIÓN CAVITADA	Si	21 (42%)	39 (9.4%)
	No	29 (58%)	378 (90.6%)
p-valor<0.0001			
RR de tener TBC debido a Consolidación cavitada=4.91 I.C. 95%: [3.60 – 8.03]			
Odds ratio: 6.97 (I.C. 95%) (3.60 – 13.42) p-valor<0.0001			



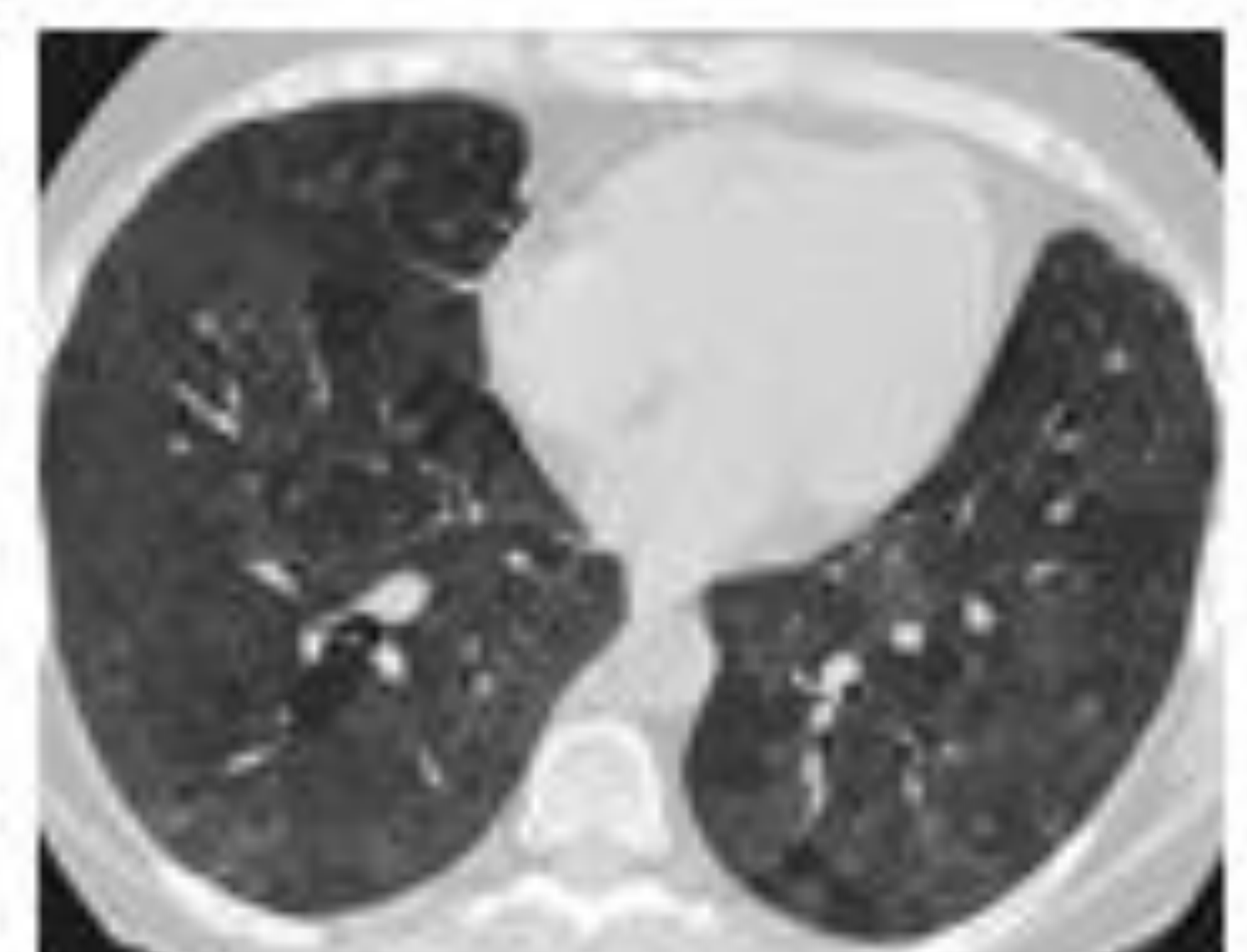
- Patrón de árbol en brote:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Árbol en brote	Si	20 (19.8%)	30 (2.1%)
	No	81 (80.2%)	1409 (97.9%)
		p-valor=0.0001	
RR de tener TBC debido a Árbol en brote=7.35		I.C. 95%: [4.93 – 10.98]	
Odds ratio: 11.57		(I.C. 95%) (6.20 – 21.22)	
		p-valor=0.0001	



- Patrón en vidrio deslustrado:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
Vidrio deslustrado	Si	11 (10.9%)	299 (20.8%)
	No	90 (89.1%)	1140 (79.2%)
		p-valor=0.023	
RR de tener TBC debido a vidrio deslustrado=0.485		I.C. 95%: [0.26 – 0.895]	
Odds ratio: 0.472		(I.C. 95%) (0.23 – 0.86)	
		p-valor=0.012	



• Adenopatías:

		TBC	
		Si (G1+G3+G5)	No (G2+G4+G6)
ADENOPATIAS	Si	34 (33.7%)	265 (18.4%)
	No	67 (66.3%)	1174 (81.6%)
		p-value=0.0001	
RR de tener TBC debido a Adenopatias=2.11 I.C. 95%: [1.42 – 3.12]			
Odds ratio: 2.25 (I.C. 95%) (1.44 – 3.45)		p-val=0.0004	

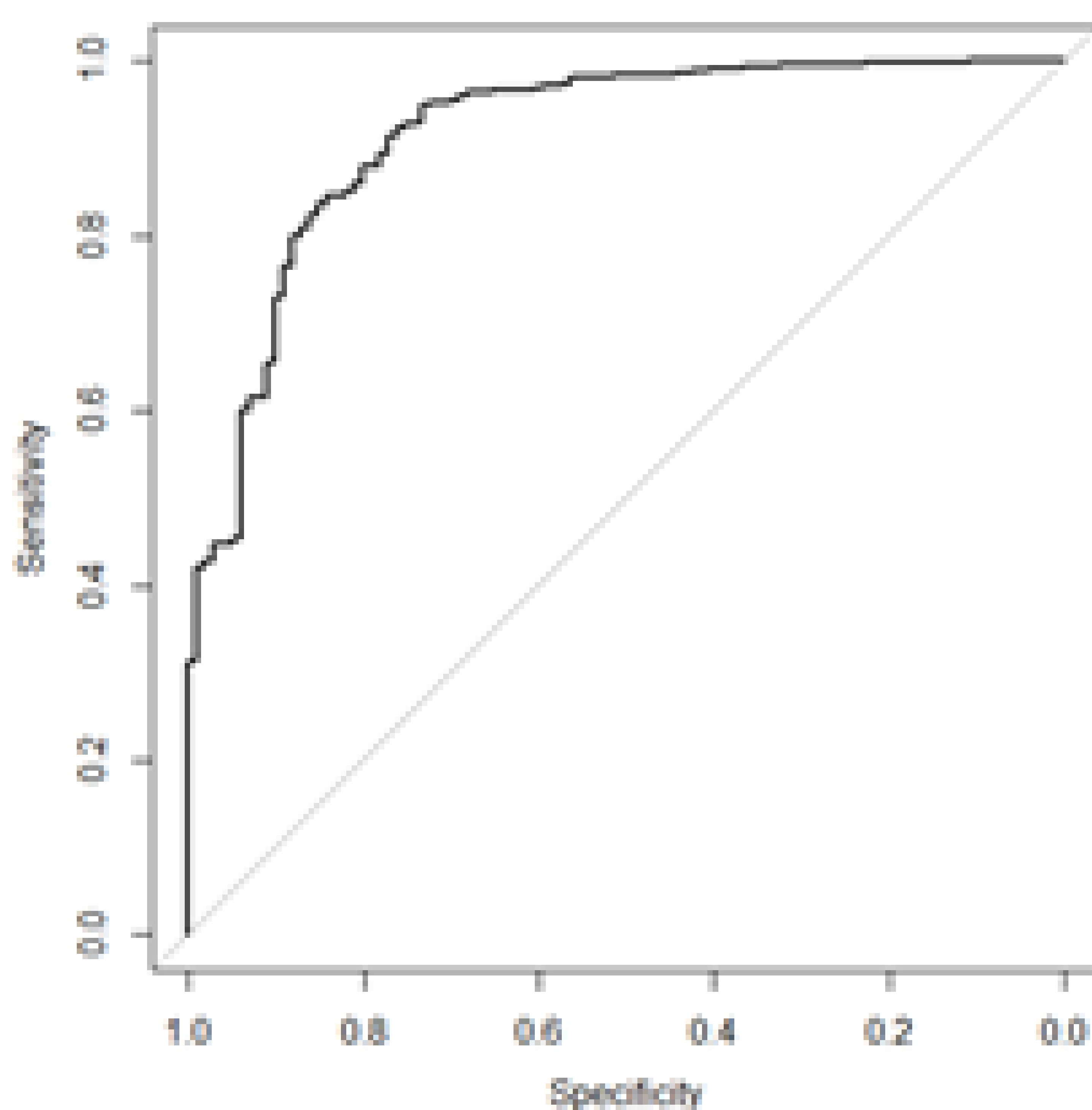


3e. Análisis multivariante: Modelo global.

Para construir un modelo global, inicialmente reunimos todos los tipos de variables, eligiendo sólo aquellas que fueron significativas. Para establecer una puntuación para cada una de las variables que nos dé una puntuación global a partir de estos resultados, redondeamos los coefientes estimados (β) al entero más próximo.

	β estimada	EE	OR	Pr(> z)	Score
Edad	-0.026679	0.007836	0.974	0.000684	
TBC.previaSi	1.996869	0.341384	7.366	0.000226	2
AnemiaSi	-1.606319	0.713184	0.201	0.024302	-2
AlcoholismoSi	0.957818	0.415540	2.606	0.021167	1
EpocSi	1.431759	0.427836	4.186	0.000819	1
fumadorNO	1.643036	0.356807	5.171	0.003169	2
fumadorSi	1.539166	0.603810	4.661	0.010801	2
Masa.RxSi	1.011464	0.370420	2.749	0.076197	1
Masa.RxSi (C)	2.557680	0.796078	12.91	0.001314	3
Consolidacion.RxSi	0.993033	0.396641	2.699	0.012293	1
Consolidacion.RxSi (C)	0.723292	0.824538	2.061	0.380373	1
Atelectasia.RxSi	0.605487	0.390696	1.832	0.121198	1
AdenopatiasSi	0.542264	0.325907	1.719	0.096140	1
Patron.miliarSi	3.634191	0.321466	38.63	2.43e-12	4
NoduloSi	1.070868	0.490571	2.917	0.029043	1
NoduloSi (C)	2.391110	0.470764	10.92	3.79e-07	2
Masa.pulmonarSi	-1.154825	0.717131	0.315	0.107334	-1
Masa.pulmonarSi (C)	0.904096	0.458701	2.469	0.048725	1
Consolidacion.pulmonarSi	0.108465	0.427171	1.114	0.799561	0
Consolidacion.pulmonarSi (C)	1.827085	0.517048	6.216	0.000410	2
Vidrio.deslustradoSi	-0.786622	0.423411	0.455	0.063194	-1
BronquiectasiaSi	-0.694383	0.390559	0.499	0.075417	-1
Tractos.FibroticosSi	0.921601	0.339031	2.513	0.006561	1
Perdida.volumenSi	1.284373	0.752019	3.612	0.087655	1
EnfisemaSi	-0.688780	0.349786	0.502	0.048936	-1
Arbol.en.broteSi	2.335465	0.458638	10.54	2.81e-07	2

La variable edad, al tener un valor numérico, tiene un tratamiento distinto: cada año de más contribuye en la puntuación con -0.026679 , por lo que a la puntuación de cada persona, además del resto de variables, hay que contar con $-0.03 \times \text{Edad}$ (en años).



El área bajo la curva es **0.9163** (95% CI: 0.8858 – 0.9467) y el mejor punto de corte, según el método de Youden, es **1.845** (sensibilidad de 0.851 y especificidad de 0.836).

El resultado de nuestro modelo aplicado a nuestros pacientes se puede apreciar en la siguiente tabla:

RESULTADO TEST	TUBERCULOSIS	
	SI (G1, G3, G5)	NO (G2, G4, G6)
POSITIVO	86 (verdadero positivo)	237 (falso positivo)
NEGATIVO	15 (falso negativo)	1210 (verdadero negativo)

Así, tal como se ve en la tabla, este modelo predictivo con un punto de corte en 1.845 tiene una sensibilidad del 85.1 %, especificidad del 83.6 %, VPP de 26.6 % y VPN de 98.7 % para diferenciar entre pacientes con cultivo positivo para M. tuberculosis de aquellos que no lo tienen.

FORMULARIO DE APLICACIÓN DEL MODELO

Id. Paciente:

Variables epidemiológicas	Puntuación
Antecedente de tuberculosis (+2)	
Anemia (-2)	
Alcoholismo (+1)	
EPPOC (+1)	
Fumador (+2), no fumador (+2), exfumador (2)	A =

Variables en radiografía simple de tórax	Puntuación
Masa pulmonar (+1)	
Masa pulmonar cavitada (+3)	
Consolidación pulmonar (+1)	
Consolidación pulmonar cavitada (+1)	
Atelectasia pulmonar (+1)	B =

Variables en TC	Puntuación
Nódulo pulmonar (+1)	
Nódulo pulmonar cavitado (+2)	
Masa pulmonar (-1)	
Masa pulmonar cavitada (+1)	
Consolidación cavitada (+2)	
Patrón en vidrio deslustrado (-1)	
Bronquiectasias (-1)	
Tractus fibróticos (+1)	
Pérdida de volumen (+1)	
Signos de enfisema (-1)	
Patrón de árbol en brote (+2)	
Patrón miliar (+4)	
Adenopatías (+1)	C =

RESULTADO (score):

A + B + C - Edad x 0.03 =

4. Aplicando el modelo.



Paciente #271:

- ♀ 43 años.
- Dos semanas de tos con expectoración.
- Sudoración nocturna.

Variables epidemiológicas	Puntuación
Fumador (+2)	+2
A = 2	

Variables en radiografía simple de tórax	Puntuación
Consolidación pulmonar (+1)	+1
B = 1	

Variables en TC	Puntuación
Bronquiectasias (-1)	-1
Tractos fibróticos (+1)	+1
C = 0	

$$A + B + C - \text{Edad} \times 0.03 = 2 + 1 + 0 - (43 \times 0,03) = 1,71$$



Paciente #403:

- ♂ 67 años.
- EPOC con empeoramiento de su clínica, con tos con expectoración y disnea.

Variables epidemiológicas	Puntuación
Anemia (-2)	-2
EPOC (+1)	+1
	A = -1

Variables en radiografía simple de tórax	Puntuación
Masa pulmonar (+1)	+1
	B = 1

Variables en TC	Puntuación
Nódulo pulmonar (+1)	+1
Nódulo pulmonar cavitado (+2)	+2
Masa pulmonar (-1)	-1
Masa pulmonar cavitada (+1)	+1
Patrón de árbol en brote (+2)	+2
Adenopatías mediastínicas (+1)	+1
	C = 6

$$A + B + C - \text{Edad} \times 0.03 = -1 + 1 + 6 - (67 \times 0,03) = 3,99$$

5. Conclusiones (I).

1.- Los micronódulos pulmonares se detectan en TC en algo más de la mitad de los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* ($p < 0.0001$), siendo habitualmente múltiples ($p < 0.0001$) y no presentando una localización específica, aunque sí una distribución “al azar” de forma preferente ($p < 0.0001$). El hallazgo de micronódulos calcificados va en contra del diagnóstico de tuberculosis ($p = 0.045$).

2.- Los nódulos y masas pulmonares se presentan significativamente con mayor frecuencia en pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, tanto en radiografía simple ($p < 0.0001$) como en TC ($p < 0.0001$). La diferencia también es significativa a favor de la tuberculosis si los nódulos están cavitados en TC ($p < 0.0001$) o las masas aparecen cavitadas tanto en radiografía simple ($p = 0.024$) como en TC ($p < 0.0001$).

5. Conclusiones (II).

3.- Las consolidaciones pulmonares cavitadas se detectan en TC en más del 20% de los pacientes con tuberculosis, siendo su localización preferente los lóbulos superiores. Se objetivó de forma significativa ($p < 0.0001$) una mayor proporción de pacientes con consolidaciones cavitadas en los grupos con cultivo positivo.

4.- La observación de un patrón en “árbol en brote” en TC es altamente predictiva del diagnóstico de tuberculosis ($p < 0.001$).

5.- La presencia de un patrón en vidrio deslustrado hace menos probable el diagnóstico de tuberculosis pulmonar ($p = 0.023$).

6. Conclusiones (III).

6.- Aunque la presencia de adenopatías se asocia al diagnóstico de tuberculosis ($p < 0.001$), no se ha demostrado una mayor afectación de ninguna de las cadenas mediastínicas en concreto.

7.- En pacientes con cultivo positivo para micobacterias atípicas hay una presencia significativamente mayor de diabetes ($p = 0.014$) y de EPOC ($p = 0.0001$) que en los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Tanto en radiografía simple como en TC se observaron bronquiectasias en el 44% de los pacientes con cultivo positivo para micobacterias atípicas, aunque no se detectaron diferencias significativas ni en radiografía simple ($p = 0.0551$) ni en TC ($p = 0.0677$) frente a los pacientes con tuberculosis pulmonar.

6. Conclusiones (IV).

8.- El análisis de la curva ROC de este sistema de puntuación para predecir el resultado del cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* muestra un área bajo la curva de 0.9163 (IC del 95 %: 0.8858-0.9467) y un punto de corte óptimo de 1.845.

9.- Este modelo predictivo, tiene una sensibilidad del 85.1 %, especificidad del 83.6 %, VPP del 26.6 % y VPN del 98.7 % para diferenciar entre pacientes con tuberculosis pulmonar activa y aquellos que presentaron un cultivo negativo.

10.- Este sistema de puntuación basado en los hallazgos clínico-epidemiológicos y radiológicos puede ayudar en el diagnóstico precoz de la tuberculosis pulmonar activa, reduciendo así la carga asistencial y financiera de los hospitales, así como minimizando el aislamiento respiratorio inmediato innecesario y el riesgo infeccioso para los pacientes y los trabajadores sanitarios.

Bibliografía:

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN (2007). Robbins Basic Pathology (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 516-22.
2. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis. Webs de la OMS. Con acceso el 12 de abril de 2015. Disponible en:
http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
3. OMS. Tuberculosis. Web de la OMS. Con acceso el 12 de abril de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
4. OMS. Hablemos de tuberculosis y VIH. Web de la OMS. Con acceso el 12 de abril de 2015. Disponible en:
http://www.who.int/tb/challenges/hiv/talking_points/es/
5. OMS. Objetivos de desarrollo del milenio. OMS. Con acceso el 12 de abril de 2015. Disponible en:
http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/es/
6. McKnight, M., ed (1985). Identification of pathological conditions on human skeletal remains. Washington DC: Smithsonian Institution Press.
7. Zink A, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U, Nerlich AG. Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. J Med Microbiol.2001; 50: 355-66.
8. MTB complex DNA in a Scandinavian Neolithic passage grave. Paper I, Molecular Palaeopathology. Ancient DNA analyses of the bacterial diseases tuberculosis and leprosy. En: Theses and Papers in Scientific Archaeology 6. Stockholm: Archaeological Research Laboratory, Stockholm University, 2004.
9. Formicola V, Milanesi Q, Scarsini C. Evidence of spinal tuberculosis at the beginning of the fourth millennium BC from Arene Candide cave (Liguria, Italy). Am J Phys Anthropol.1987;72:1-6.
10. Canci A, Minozzi S, Borgognini Tarli SM. New evidence of tuberculous spondylitis from Neolithic Liguria (Italy). Int J Osteoarchaeol.1996; 6:497-501.