

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

**Estacionalidad de la tuberculosis en el área del
Hospital Universitario Dr Peset de Valencia**

Trabajo de investigación

Septiembre 2010

Rubén Lera Álvarez

Directores

Dr Rafael Blanquer Olivas

Dr Javier de Gracia Roldán

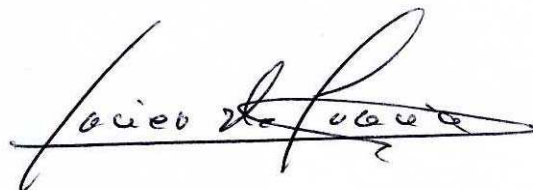
CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Don Javier De Gracia Roldan, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Estacionalidad de la tuberculosis en el área del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia”, se encuentra en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de Junio.

Barcelona, Veintisiete de Agosto del dos mil diez

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Javier De Gracia Roldan'. The signature is written in a cursive style with a horizontal line underneath.

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Don Rafael Blanquer Olivas, jefe del servicio de neumología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Estacionalidad de la tuberculosis en el área del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia”, se encuentra en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de Junio.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Blanquer', is written over a faint, circular official stamp. The signature is fluid and cursive.

Valencia, Veintisiete de Agosto del dos mil diez

INDICE

página

1 RESUMEN-----	5
1.1 RESUM-----	6
2. INTRODUCCIÓN: Aproximación a la tuberculosis-----	7
1.2 DEFINICIÓN E INCIDENCIA-----	7
2.2 CLÍNICA-----	8
2.3 DIAGNÓSTICO-----	11
2.4 TRATAMIENTO-----	14
2.5 RETRASO DIAGNÓSTICO-----	15
2.6 ¿ESTACIONALIDAD EN EL DIAGNOSTICO DE LA TB?-----	16
3. OBJETIVOS-----	18
4. MATERIAL Y MÉTODOS-----	19
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO-----	19
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO-----	19
4.3 DIAGNÓSTICO DE TB-----	19
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	19
5 RESULTADOS-----	22
6. DISCUSIÓN-----	29
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO-----	33
8. CONCLUSIONES-----	33
9. BIBLIOGRAFÍA-----	34

1. RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa, causada por diversas especies del género *Mycobacterium*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen alrededor de 2.000 millones de infectados por el *M. tuberculosis* y 8 millones de personas se infectan cada año. Varios estudios han analizado la existencia de un patrón estacional en la presentación de la enfermedad con resultados discordantes. El último estudio realizado en España sobre la estacionalidad de la TB fue publicado en 2008 y analizaba la situación entre los años 1996 y 2004. Nosotros nos propusimos conocer el patrón estacional de diagnóstico de la enfermedad en el área de nuestro hospital, el Dr. Peset de Valencia. Para ello realizamos un estudio observacional prospectivo de todos los pacientes, no infectados por VIH, diagnosticados de TB durante el periodo 2002-2009 en el Departamento 10 de Valencia. Para el análisis estadístico de los datos recogidos se ha utilizado la aplicación informática SPSS 15.0. con un nivel de significación: $p < 0,05$. Los resultados obtenidos muestran que en nuestro medio y clima, el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar predomina durante los meses cálidos; sin embargo; este predominio no se ha relacionado con las características socio-demográficas ni clínicas de los pacientes.

1.1 RESUM

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa, causada per diverses espècies del gènere *Mycobacterium*. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que hi ha al voltant de 2.000 milions d'infectats pel M. tuberculosi i 8 milions de persones s'infecten cada any. Diversos estudis han analitzat l'existència d'un patró estacional en la presentació de la malaltia amb resultats discordants. L'últim estudi realitzat a Espanya sobre l'estacionalitat de la TB va ser publicat el 2008 i analitzava la situació entre els anys 1996 i 2004. Nosaltres ens vam proposar conèixer el patró estacional de diagnòstic de la malaltia en l'àrea del nostre hospital, el Dr Peset de València. Per això realitzem un estudi observacional prospectiu de tots els pacients, no infectats per VIH, diagnosticats de TB durant el període 2002-2009 en el Departament 10 de València. Per a l'anàlisi estadístic de les dades recollides s'ha utilitzat l'aplicació informàtica SPSS 15.0. amb un nivell de significació: $p < 0,05$. Els resultats obtinguts mostren que al nostre medi i clima, el diagnòstic de la tuberculosi pulmonar predomina durant els mesos càlids, però, aquest predomini no s'ha relacionat amb les característiques socio-demogràfiques ni clíniques dels pacients.

2. INTRODUCCIÓN: Aproximación a la tuberculosis

2.1 DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La tuberculosis, llamada antiguamente tisis (del griego *φθίσις* a través del latín *phthisis*), es una enfermedad infecciosa, causada por diversas especies del género *Mycobacterium*, todas ellas pertenecientes al Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*. La especie más importante y representativa, causante de tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis* (MT) o bacilo de Koch. La TB es posiblemente la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo.

La Organización Mundial de la Salud estima 2.000 millones de infectados por el *M. tuberculosis* y 8 millones de nuevos infectados cada año. Sin embargo, fallecen casi 2 millones de personas al año por causa de esta enfermedad sobre todo en países subdesarrollados y en vías de desarrollo; siendo África la que registró el mayor número absoluto de muertes y de mortalidad por habitante. La devastadora asociación entre VIH y TB, especialmente, en el África subsahariana en los años 90 hizo que se incrementara el número de muertes y contagios de ésta enfermedad.

Según datos publicados por la OMS (Organización Mundial de la Salud), España alcanzó los 13.000 pacientes nuevos de tuberculosis en 2007, con un índice de incidencia de 30 nuevos casos por 100.000 habitantes.

En 2008 según los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) en número absolutos de casos registrados, España se sitúa en cuarto lugar a nivel europeo con 8029 enfermos, tras Rumania (27.319), Polonia (8.593) y Reino Unido (8.498). Según el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), seis países europeos, entre los que se encuentra España, suman más de dos terceras partes de los enfermos de tuberculosis en esta región. Francia, Alemania, Polonia, Reino Unido, Rumania y España reportan más de 5.000 casos cada país

2.2 CLÍNICA

La TB se adquiere casi exclusivamente por inhalación de MT. Así la tuberculosis es una enfermedad predominantemente de los pulmones, aunque, también puede verse afectando a: sistema nervioso central, sistema linfático, circulatorio, genitourinario, gastrointestinal, huesos, articulaciones y piel.

Los signos y síntomas más frecuentes de la TB pulmonar son: tos productiva de más de 15 días de evolución, a veces asociada a hemoptisis; fiebre o febrícula de predominio vespertino; sudoración nocturna; y síndrome constitucional formado por astenia, anorexia y pérdida de peso. Si la tuberculosis es extratorácica, se asocian signos y síntomas en relación al órgano afectado.

- **Tuberculosis torácica**

- Tuberculosis primaria o primoinfección. La infección primaria suele cursar con pocos síntomas (paucisintomática). La forma anatómo-clínica más frecuente la constituye el complejo primario de Ghon que se caracteriza por la presencia de: adenitis parahiliar, linfangitis y neumonitis.
- Tuberculosis secundaria. Es la forma típica del adulto y suele caracterizarse por la presencia de un infiltrado pulmonar en lóbulos superiores acompañado de un cuadro clínico insidioso y prolongado de tos, fiebre, y síndrome tóxico.
- Pleuritis Tuberculosa. Aparece generalmente en personas jóvenes y suele hacerlo de forma subaguda y unilateralmente. El signo principal es un exudado linfocitario en el espacio pleural. Característicamente en este exudado se puede detectar la enzima adenosin-desaminasa (ADA) elevada. Asimismo el tipo celular predominante en el exudado son los linfocitos y las células mesoteliales son escasas.
- TB ganglionar. Si se afecta la cadena ganglionar periférica, aparece una tumefacción indolora bien delimitada, de localización predominantemente cervical y supraclavicular(escrófula). Con la progresión de la enfermedad pueden presentarse signos

inflamatorios y trayectos fistulosos con drenaje de material caseoso. Si hay síntomas sistémicos disociados, debe sospecharse infección por el VIH u otras inmunodepresiones.

- **Extrapulmonares.**

- TB genitourinaria. Los síntomas más frecuentes son la polaquiuria, disuria, hematuria y dolor en flanco, acompañados de piuria con cultivo negativo. La TB genital en las mujeres puede causar esterilidad, dolor pélvico y alteraciones menstruales. En los varones puede producir orquitis y prostatitis o afectar al epidídimo manifestándose como una masa ligeramente dolorosa.
- TB ósea. La columna, cadera y rodilla son las más frecuentemente afectadas. El dolor es el síntoma principal. Las alteraciones mecánicas dependen de la localización. La tumefacción es propia de las articulaciones periféricas.
- TB del sistema nervioso central. La manifestación más frecuente es la meningitis tuberculosa. Cursa con anorexia, malestar general, cefalea, descenso del nivel de conciencia, rigidez de nuca y vómitos. La afectación del parénquima cerebral (tuberculoma) se manifiesta con convulsiones y signos focales.
- TB laríngea. Se manifiesta en forma de cambios de la voz y/o afonía, y a veces odinofagia. Casi siempre se asocia a TB pulmonar.
- Tuberculosis oftálmica: infección tuberculosa del ojo, principalmente del iris, cuerpos ciliares y coroides.
- Tuberculosis cardiovascular: tuberculosis que afecta a corazón, pericardio o vasos sanguíneos. La pericarditis puede evolucionar a pericarditis constrictiva, hecho que lleva al uso de corticoesteroides en su tratamiento.

- **Tuberculosis Miliar**

- Es una enfermedad diseminada que puede darse en cualquier paciente, aunque ocurre con mayor frecuencia en aquéllos con infección por el VIH16. Se produce por diseminación hematógene de *M. tuberculosis* y se presenta con pérdida de peso, anorexia. Es una de las formas de tuberculosis más graves y puede producirse por diseminación y siembra hematógene a partir de focos de tuberculosis primaria (inmediatamente después de la primoinfección) o partir de focos de tuberculosis secundaria. Suele ocurrir en personas con alteración grave del sistema inmunológico, incluido las personas ancianas. El cuadro clínico suele ser agudo, muy grave y con fiebre alta y sostenida. Se acompaña de un síndrome tóxico importante con adelgazamiento rápido. Puede haber tos persistente y hemoptisis, y es frecuente que se asocien signos de insuficiencia respiratoria, como *disnea*, *taquipnea* y *cianosis*. El diagnóstico de la tuberculosis miliar no siempre es sencillo. La radiografía de tórax suele presentar un patrón miliar difuso característico, pero en más del 25% de los casos es normal. La tuberculina suele ser positiva, pero también puede ser negativa. La baciloscopia es muchas veces negativa debido a que esta forma de tuberculosis es poco bacilífera. Por eso se suele recurrir otros procedimientos diagnósticos, como la exploración del fondo de ojo, donde pueden verse granulomas tuberculosos coroides, y la biopsia ósea o hepática, donde se pueden demostrar los granulomas caseificantes.

2.3 DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de certeza de la TB sólo puede conseguirse con técnicas microbiológicas, mediante el aislamiento de MT. Lamentablemente, estas pruebas no son sensibles al 100%, por lo que en alrededor de un 10-15% de los casos todas estas técnicas serán negativas, a pesar de que se corresponderán con TB. En estos casos, el diagnóstico se basará en la clínica, la epidemiología y las técnicas de imagen. Todas las técnicas microbiológicas son muy específicas, pero su sensibilidad irá estrechamente ligada a la calidad y el procesamiento de la muestra recogida.

El diagnóstico microbiológico convencional de la TB se sustenta en las siguientes técnicas: baciloscopia, cultivo, identificación de especie, antibiograma o pruebas de susceptibilidad

- **Baciloscopia directa.**

- A pesar de los múltiples avances efectuados en los últimos años en el diagnóstico de la TB, la baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TB por su sencillez, rapidez, reproducibilidad en todos los ámbitos y bajo coste, y porque detecta los casos contagiosos de la comunidad, lo que constituye la base del diagnóstico y seguimiento de la TB. La tinción de los bacilos va ligada a los ácidos micólicos de la pared micobacteriana, y éstos están presentes en el resto de las micobacterias y no se pierden cuando el bacilo muere. Por lo tanto, una baciloscopia positiva puede corresponder a *M. tuberculosis* vivo o muerto (lo que puede dificultar su interpretación en el seguimiento de los enfermos en tratamiento), o a otra micobacteria. Su principal inconveniente es su moderada sensibilidad, que está condicionada por la localización y el grado de afectación de la enfermedad, la calidad de la muestra y el tiempo que dedica el observador para determinar que una baciloscopia es negativa. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra. Sin embargo, su especificidad es muy elevada, superior al 95%, tan sólo limitada por los falsos positivos que pueden aportar otras

micobacterias ambientales o por otras causas técnicas muy infrecuentes. Por consiguiente, una baciloscopia negativa no descarta la TB, pero una baciloscopia positiva prácticamente la confirma en más del 95% de los casos y es indicación de iniciar tratamiento. La baciloscopia mediante técnica de fluorescencia (auramina) tiene la ventaja de un ahorro importante de tiempo en la lectura de la extensión (3-4 frente a 15-20 min en el caso de baciloscopia negativa), por lo que puede estar indicada como cribado en los centros que procesan muchas muestras diarias. De todas formas, la baciloscopia positiva por fluorescencia debe confirmarse con la técnica de Ziehl- Neelsen. Los datos publicados sobre la sensibilidad de la baciloscopia en los infectados por el VIH evidencian una sensibilidad similar o ligeramente inferior.

- **Cultivo de las micobacterias.**

- La otra técnica básica en el diagnóstico de la TB es el cultivo, único método que puede asegurar con certeza la existencia de TB si se acompaña de identificación, y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación. Además, el cultivo es necesario para realizar las otras 2 técnicas microbiológicas convencionales: la identificación y el antibiograma. Tiene, además, la importante ventaja de una mayor sensibilidad que la baciloscopia. El inconveniente de la larga espera necesaria para obtener el resultado (superior a 2-4 semanas, incluso con los métodos más rápidos) y el complejo procesamiento de la muestra limitan tremendamente su utilidad para la decisión clínica. Con demasiada frecuencia el cultivo sólo confirma diagnósticos, no los realiza como base de la decisión clínica, que suele tomarse basándose en técnicas mucho más rápidas como la baciloscopia y la radiografía. En cualquier caso, en los países industrializados debe realizarse siempre.
- Aunque el cultivo se ha considerado siempre la técnica de referencia del diagnóstico de la TB, hay que tener presente que algunos casos

con baciloscopia positiva pueden tener un cultivo negativo por pérdida de viabilidad de los bacilos o por el proceso de descontaminación de la muestra. Por otra parte, pueden producirse contaminaciones del laboratorio que den lugar a falsos positivos. Todo ello, sin embargo, no invalida el papel principal del cultivo en el diagnóstico y seguimiento de la TB

- **Identificación de especie.**

- La identificación de especie confirma el diagnóstico de TB al permitir diferenciar el complejo *M. tuberculosis* del resto de micobacterias. La identificación puede efectuarse por técnicas bioquímicas, por cromatografía y por sondas génicas. La complejidad de algunas técnicas bioquímicas y la demora en obtener los resultados han hecho que en la actualidad, en los países avanzados, se recomiende la identificación mediante técnicas génicas, que pueden aportar un resultado en 2-4 h tanto si se realizan en muestra directa (técnicas de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa) como a partir de las colonias aisladas (técnicas de hibridación).

- **Pruebas de susceptibilidad a fármacos.**

- Pueden realizarse sobre medios sólidos o sobre medios líquidos, que ahorran mucho tiempo y son los más recomendados para los países desarrollados. La metodología utilizada, está estandarizada y es relativamente sencilla de realizar para los fármacos de primera línea como: isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomycin, pero no tanto para la piracinamida. A pesar de que su uso se está generalizando, es necesario destacar que las pruebas de susceptibilidad a fármacos de segunda línea no están completamente estandarizadas (salvo en centros muy especializados) y los resultados para muchas de ellas no son del todo fiables.
- Según datos publicados en el estudio ECUTTE (Estudio del Cumplimiento Terapéutico de la Tuberculosis en España) en el que

han participado investigadores de casi todas las Comunidades Autónomas recogiendo los datos de 1.490 pacientes se registran tasas de resistencia elevadas, especialmente a la isoniacida; cabe destacar que existe un mayor número de casos resistentes entre el colectivo inmigrante: 8,6% vs 3,3% en autóctonos. Y sin duda uno de los datos que más sorprende a los investigadores es que a pesar de ser todos conscientes de que el de las resistencias antibióticas es uno de los escollos para conseguir frenar la expansión de la tuberculosis, sigan existiendo tantos casos en lo que no se realiza un antibiograma para comprobarlas (se desconoce en el 32'8% de los casos). Una recomendación de los autores del estudio es la realización sistemática del antibiograma en cualquier caso de TB.

- **Otros métodos diagnósticos**

- o Histología: El hallazgo anatomopatológico típico de la TB es el granuloma necrosante o caseificante con células de Langhans en muestras de tejido de los órganos afectados. En las formas extrapulmonares es el modo habitual para obtener el diagnóstico sino se cultiva la muestra.
- o Laboratorio: La elevación de la enzima adenosindesaminasa, que se libera a partir de los linfocitos activados, contribuye al diagnóstico de la TB pleural, peritoneal y meníngea. Cifras de adenosindesaminasa por encima de 45 U/l en pleuritis y ascitis y por encima de 8-10 U/l en meninge y pericardio, tienen una elevada sensibilidad y especificidad para TB, pero también pueden observarse en otras enfermedades.

2.4 TRATAMIENTO

Hasta hace 50 años no existían fármacos que curaran la tuberculosis. Actualmente el régimen terapéutico recomendado en España para los casos iniciales es el de 6 meses, con 4 fármacos de primera línea durante los 2 primeros (isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol) y 2 fármacos (isoniazida y rifampicina) durante los 4 restantes (2HRZE/4HR).

Se ha documentado la existencia de cepas resistentes a algún fármaco en todos los países estudiados y, lo que es más significativo, ya se conocen cepas resistentes a todos los antituberculosos principales, e incluso a todos los de segunda línea. Lo más frecuente es que la tuberculosis farmacorresistente se desarrolla como consecuencia de un tratamiento parcial o anómalo; cuando el paciente incumple el tratamiento al mejorar su sintomatología; cuando las pautas terapéuticas dictadas por el personal sanitario son erróneas o el suministro del fármaco no está garantizado. Aunque también puede adquirirse por contagio.

La tuberculosis multirresistente es una forma especialmente peligrosa de tuberculosis farmacorresistente que se define por la resistencia del bacilo de la tuberculosis a, como mínimo, la isoniazida y la rifampicina, los dos tuberculostáticos más potentes. Las tasas de tuberculosis multirresistente son altas en algunos países como los que integraban la antigua Unión Soviética, y amenazan las estrategias de control de la tuberculosis.

2.5 RETRASO DIAGNÓSTICO

El estudio ECUTTE arroja datos sobre el retraso diagnóstico observado en nuestro país. Es superior al límite recomendado que es de 30 días entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento en casos de Tuberculosis pulmonar bacilífera. La mediana que ha registrado este estudio es de 48 días. Es importante destacar que el retraso es mayor entre los individuos autóctonos, mientras que en el colectivo inmigrante el retraso es de 41'5 días, entre la población española es de 51 días, casi el doble de lo científicamente recomendado. El realizar un diagnóstico con el menor retraso posible es importante con el fin de iniciar precozmente el tratamiento y disminuir la transmisión de la enfermedad.

2.6 ¿ESTACIONALIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS?

Tras una revisión en Medline, hasta la fecha, se han publicado 12 estudios que han analizado si la presentación de la enfermedad tuberculosa sigue algún patrón estacional.

En ellos, aunque los resultados son variables, parecen existir dos picos de incidencia³⁻⁴. Uno al final del invierno (Febrero-Marzo) y el otro a finales de la primavera e inicio del verano (Mayo-Junio). En los países con climas más cálidos, estos picos de incidencia se desplazan todavía más hacia los meses más calurosos del año como Julio⁵. Las hipótesis que se barajan para intentar explicar éste hecho son entre otras:

- El retraso diagnóstico
- La menor ventilación de habitaciones y ambientes en invierno→ Lo que hace que el contagio de la enfermedad sea más probable.
- Niveles más bajos de vitamina D⁸→ lo que a su vez conlleva al déficit de un lípido presente en la membrana de los macrófagos y que es esencial en la actividad bacteriostática de los mismos.
- Aumento de infecciones víricas durante el invierno que hacen a los sujetos más susceptibles a otras infecciones.

Un estudio publicado en “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease” en 2007 afirma que existen diferencias estacionales en la notificación de las diversas formas de TB, lo cual puede corresponder a un carácter estacional en la presentación clínica de los diferentes tipos de enfermedad tuberculosa, como la tuberculosis primaria, la del anciano, y la postprimaria.

El último estudio realizado en España sobre la estacionalidad de la TB fue publicado en 2008 y analizaba la situación entre los años 1996 y 2004.

En nuestro departamento de salud, nunca hasta la fecha se había realizado trabajo alguno sobre éste tema. La climatología en nuestro área es más benigna comparándola con el resto del país, por todo ello creemos que sería

interesante, intentar demostrar si la presentación de la enfermedad en nuestros pacientes sigue algún patrón estacional y, en el caso de existir, si es comparable con los estudios previos de otras regiones con clima similar.

3. OBJETIVOS

1º→ Conocer si la tuberculosis en el momento de su diagnóstico sigue un patrón estacional en el área de nuestro hospital

2º→ Identificar su posible relación con factores sociodemográficos ó clínicos de la población estudiada.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y observacional

4.2. Población de estudio

Criterios de inclusión. Pacientes diagnosticados de Tuberculosis durante el periodo 2002-2009 pertenecientes al área 10 de Valencia.

Criterios de exclusión. Pacientes portadores de VIH.

De todos los pacientes se recogieron datos en relación a: parámetros antropométricos (edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal) y epidemiológicos, características clínicas, de diagnóstico y terapéuticas. Ver hoja de Registro (Figura 1)

4.3. Diagnóstico de Tuberculosis.

El diagnóstico de tuberculosis requirió aislamiento de *Micobacterium tuberculosis* (MT) y en su defecto, visión directa, granuloma caseoso o en casos aislados DNA de MT o bioquímica de exudado pleural con clínica y radiología compatibles.

4.4. Análisis Estadístico

La base de datos se elaboró con el programa de computación Microsoft® Office Excel 2003; Microsoft Corporation 1985-2003.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® 15.0 para Windows®; SPSS.Inc., 2006 Chicago, Illinois.

En la mayoría de los casos, los valores representaban $x \pm DE$. Para determinar la distribución normal de los valores se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El estudio de diferencias entre variables cualitativas se

estableció mediante la prueba del ji cuadrado y la fórmula exacta de Fisher cuando fue preciso. El estudio de diferencias entre variables cuantitativas se establecieron mediante la prueba de la t de Student para datos apareados o no apareados. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ de dos colas Regresión logística.

Figura 1 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS:

- Características epidemiológicas:
 - Edad
 - Sexo
 - País de origen
 - Hábitat→ valencia ciudad ó área del hospital
 - Contacto con tuberculosis (TB) conocido→dentro de su familia, trabajo...
 - TB previa
 - Factores de riesgo de inmunodepresión
- Características clínicas:
 - Síntomas iniciales→sistémicos, pulmonares ó asintomáticos
 - Localización→pulmonar, pleural ó diseminada
 - Enfermedades co-dominantes→Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, neoplasias, diabetes mellitas (DM), insuficiencia renal (IR), insuficiencia hepática...
 - Características radiológicas→ cavernas, condensación, derrame....
 - Forma de diagnóstico→por la expresión clínica o radiológica, cultivo, anatomía patológica
 - Fecha de diagnóstico y de tratamiento
 - Retraso diagnóstico
- Características terapéuticas:
 - Tipo de tratamiento que se le administró
 - Duración del tratamiento
 - Aparición de efectos tóxicos
 - Cumplimentación terapéutica
 - Resistencia al tratamiento

5. RESULTADOS

En el periodo 2002-2009 fueron diagnosticados en nuestro centro un total de 331 pacientes de tuberculosis, 225 (67,7%) varones (**figura 2**) y 99 (29,9%) extranjeros (**figura 3**). Fueron excluidos del estudio 6 pacientes en los que no se pudieron constatar algunos datos de filiación; siendo la cohorte final del estudio de 325 pacientes.

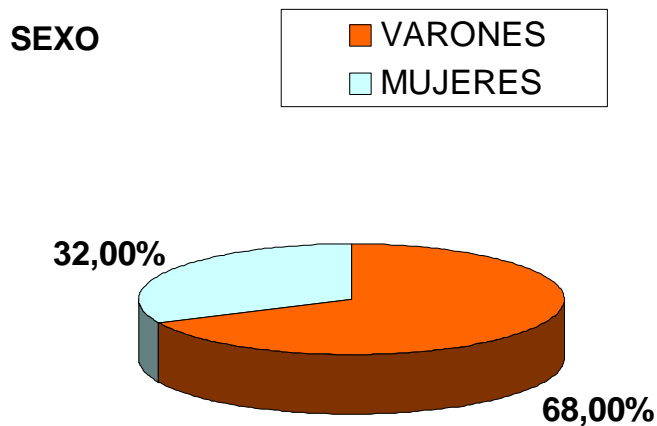


Figura 2 → Representación por sexos de la cohorte de pacientes.

Año	Varones	Mujeres
2002	23	13
2003	23	13
2004	26	13
2005	37	11
2006	31	14
2007	28	12
2008	27	17
2009	29	14
Total	224	107

Tabla 1 → Relación por años de hombre y mujeres diagnosticados de TB.

Pacientes n°	325
Varones n°(%)	225 (67,5%)
Edad, años media \pmDE (Rango)	44,8 \pm 20 (15-88)
Nativos	226 (68%)
<u>Tuberculosis</u>	
Inicial n°(%)	291 (73,2%)
Recidiva n°(%)	34 (26.8%)
<u>Diagnóstico</u>	
Cultivo n°(%)	271 (83.6%)
Visión directa BAAR n°(%)	9 (2.5%)
Clinico-radiológico n°(%)	19 (5.9%)
AP n°(%)	11 (3.4%)
Otros n°(%)	15 (4.6%)
<u>Retraso diagnóstico:</u>	
<15 días n°(%)	126 (40%)
15-30 días n°(%)	52 (15%)
31-45 días n°(%)	32 (9.7%)
46-60 días n°(%)	20 (5.9%)
61-90 días n°(%)	39 (11.9%)
+90 días n°(%)	56 (17.5%)
<u>Localización</u>	
Torácica n°(%)	306 (94.4%)
Extra-Torácica n°(%)	19 (5.6%)
<u>Respuesta tratamiento</u>	
<u>Satisfactorio:</u>	247 (79%)
Curación n°(%)	172 (44%)
Completado n°(%)	75 (35%)
<u>Insatisfactorio:</u>	78 (21%)
Recaída n°(%)	23 (6%)
Abandono n°(%)	44 (11.5%)
Éxitus n°(%)	11 (3.5%)

Tabla 2 → Características de los pacientes diagnosticados de TB en nuestro estudio

NACIONALIDAD

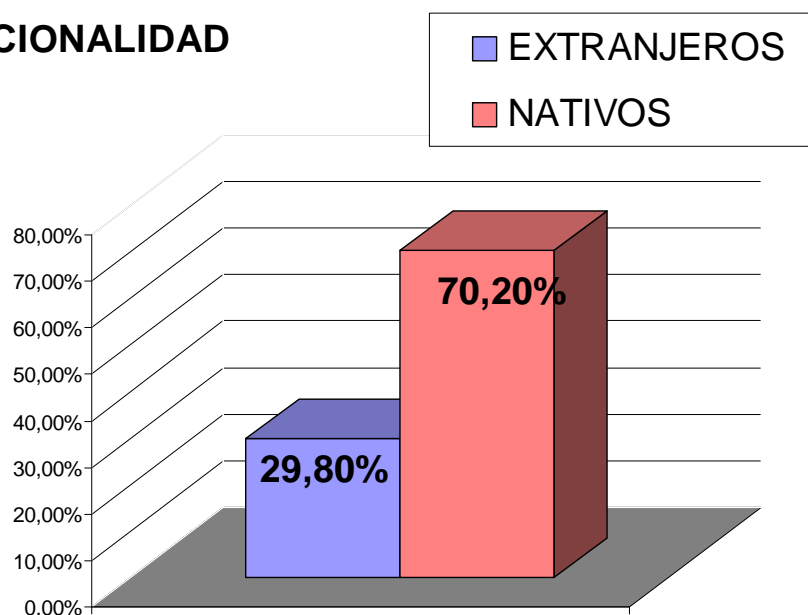


Figura 3 → Nacionalidad de los pacientes diagnosticados de TB ($p: NS$)

Edad de diagnóstico

Agrupando a los pacientes según su edad al diagnóstico de la TB en tres grupos: 1º→menores de 37 años; 2º→ entre 37 y 60 años y 3º→ mayores de 60años; se pudo apreciar, aunque no con diferencia estadísticamente significativa, como predominan los casos diagnosticados en menores de 60 años (**figura 4**). La edad media de los pacientes al diagnóstico es de 44,8 (20) años (15-88).

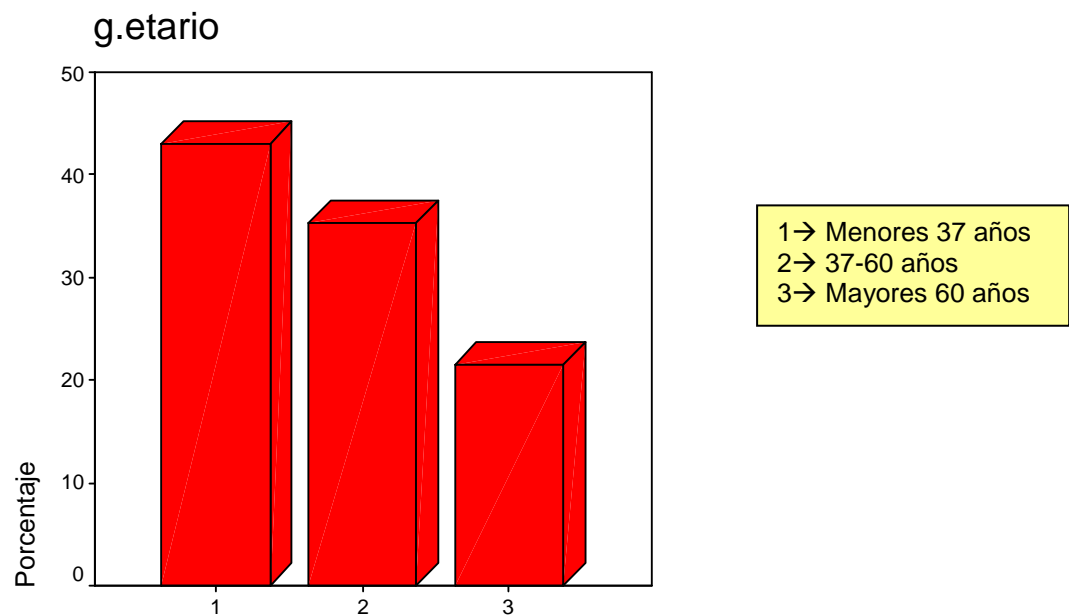


Figura 3 → Edad de los pacientes al diagnóstico (p: NS)

Grupo Etario	Menores 37a	37-60 años	+60años
Nº de pacientes	142	120	69
Total			331

Tabla 2 → Número de pacientes diagnosticados de TB según edad

Diagnóstico de TB

De los 325 pacientes que forman nuestra cohorte, 291 (91,5%) presentaron TB inicial. Un 73,2 % fue diagnosticado durante su hospitalización (**figura 4**).

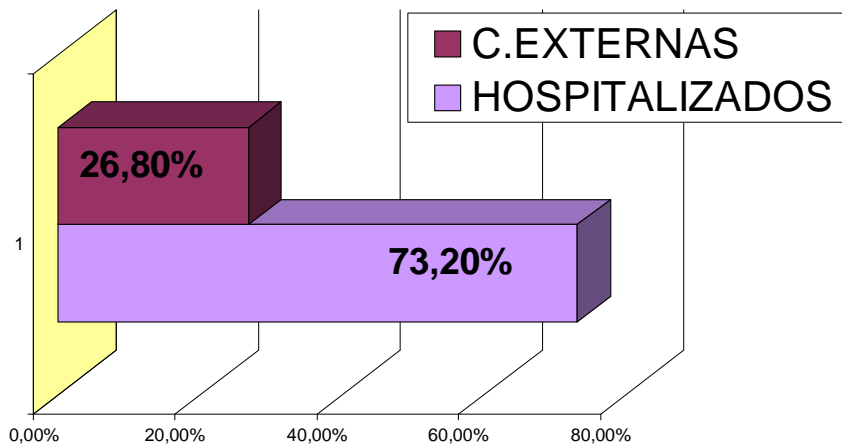


Figura 4 → Lugar donde se llegó al diagnóstico de tuberculosis. P:NS

Hábitat

Analizando el lugar de residencia de los pacientes en el momento del diagnóstico un 70,2% habitaban en la ciudad de Valencia en el área de nuestro hospital, mientras que un 29.80% lo hacían en los pueblos y pedanías dependientes de nuestro centro hospitalario. (**figura 5**)

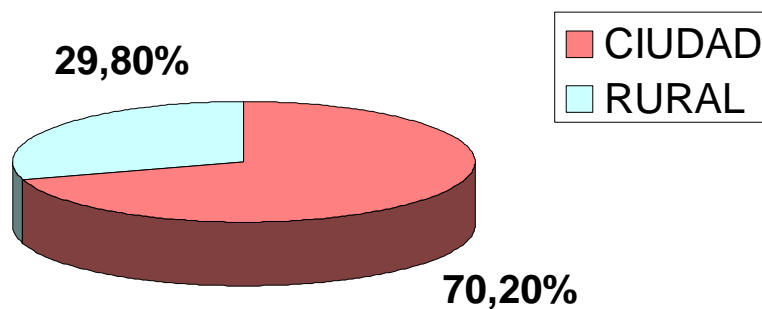


Figura 5 → Hábitat al momento del diagnóstico.

Estacionalidad

Estudiamos la presentación de la tuberculosis en nuestros pacientes en los diferentes meses del año sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (**figura 6a**)

Al mismo tiempo agrupamos los casos en trimestres (**figura 6b**) 1→enero-marzo; 2→abril-junio; 3→julio-septiembre; 4→octubre-diciembre. En éste caso, las diferencias encontradas, tampoco son estadísticamente significativas.

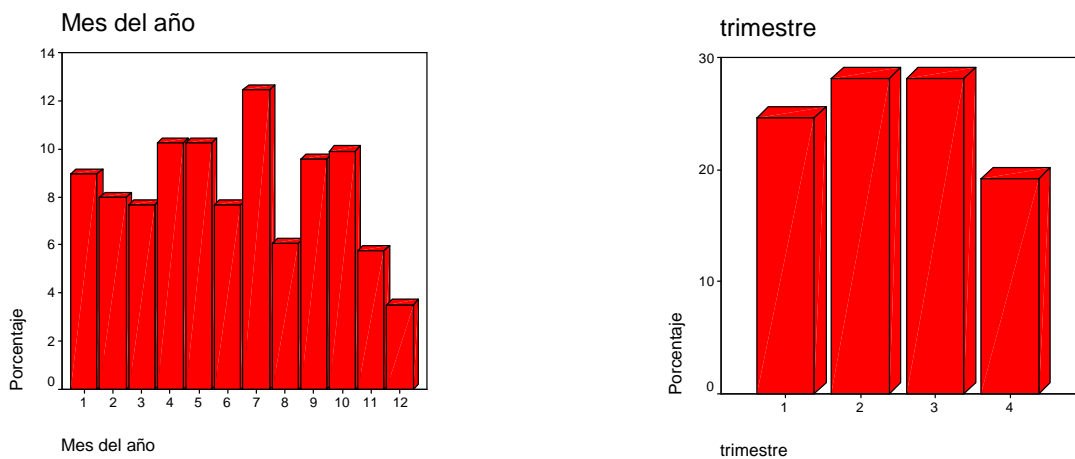


Figura 6a → casos diagnosticados de TB por meses
Figura 6b → casos diagnosticados de TB por trimestres

Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta conseguir el diagnóstico, pudimos calcular el retraso diagnóstico para cada uno de los casos. Una vez obtenidos tampoco encontramos diferencia significativas en cuanto a la prevalencia mensual ni trimestral (figura 7a y 7b respectivamente)

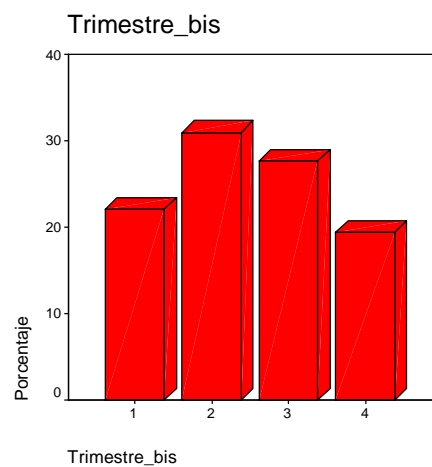
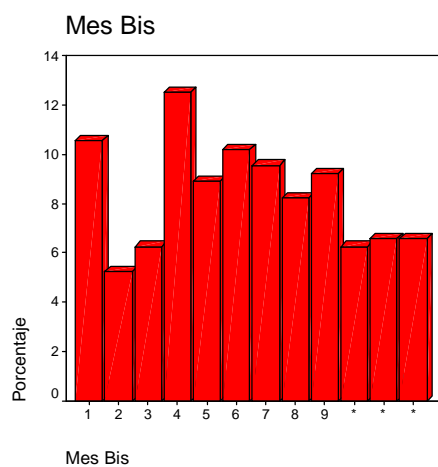


Figura 7a → Casos de TB diagnosticados por meses teniendo en cuenta el retraso diagnóstico.
 Figura 7b → Casos de TB diagnosticado por trimestres, teniendo en cuenta el retraso diagnóstico.

Agrupando los casos presentados según la estación del año en la que se llegó al diagnóstico. Encontramos un predominio del 56% ($p < 0.02$) por los meses cálidos (primavera-verano) respecto a los meses teóricamente más fríos (octubre-marzo) (**figura 8**)

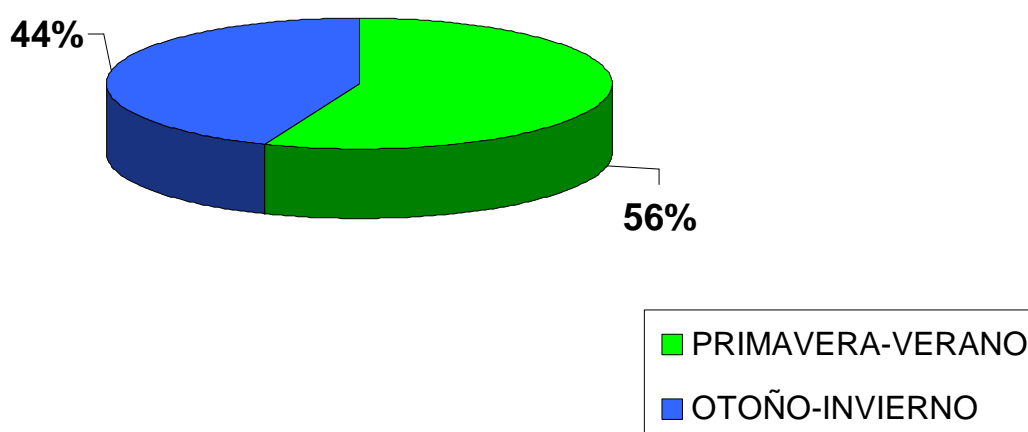


Figura 8 → Representación de los casos presentados en los meses fríos (octubre-marzo) respecto a los meses cálidos (abril-septiembre).

6. DISCUSIÓN

La TB sigue siendo una enfermedad de gran impacto e importancia en nuestro país y por ende en la comunidad Valenciana.

Nosotros nos planteamos analizar la prevalencia de la enfermedad en el área de influencia de nuestro hospital, situado en Valencia y con un tiempo mediterráneo, mucho más benigno que el del resto del país. Su temperatura media es de 17,8 °C sus valores medios oscilan entre los 11,5 °C de enero y los 25,5 °C de agosto. Las precipitaciones son de 454 mm al año. Suelen ser de gran intensidad y concentradas en otoño (gota fría).

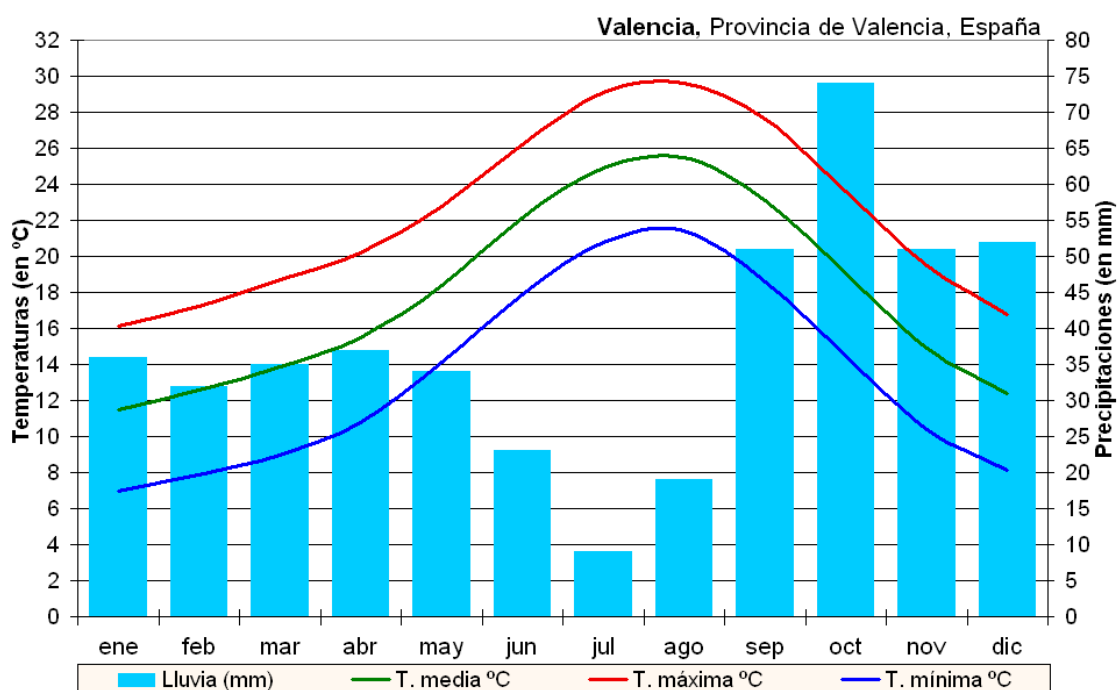


Figura 9 → Representación de temperaturas y precipitaciones en la ciudad de Valencia durante el año 2008. Fuente AEMET

Nuestros resultados muestran un pico de incidencia en **los meses calidos ($p < 0.02$)**, es decir, desde abril a septiembre.

Existen dos publicaciones previas sobre la estacionalidad de la TB en nuestro país previamente. El primero de ellos "A statistical analysis of the seasonality in pulmonary tuberculosis" de M. Rios et al analiza éste hecho entre

los años 1971 a 1996. En sus resultados se observa un **pico de incidencia en el invierno y primavera**. Este acontecimiento se piensa que puede ser debido entre otras causas al déficit inmunológico que se produce durante los meses fríos, lo que provoca un aumento de la susceptibilidad a infecciones víricas. El aumento de las actividades de interior y la menor ventilación de los espacios cerrados, provoca un excelente caldo de cultivo para la transmisión del bacilo de la TB que así puede transmitirse de persona a persona con mayor facilidad. El aumento de los casos, en primavera, podría explicarse por el inicio larvado de la infección lo que produce un retraso diagnóstico de unos meses.

Por otra parte el estudio que lleva por título “Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996–2004” de F.J. Luquero llega a similares conclusiones, con un pico de incidencia de la enfermedad en **primavera e invierno**. Como factores contribuyentes a éste hecho, añade a los del estudio de M. Rios, el déficit de vitamina D que se produce durante los meses fríos (con menos exposición solar) lo que a su vez conlleva al déficit de un lípido presente en la membrana de los macrófagos y que es esencial en la actividad bacteriostática de los mismos.

Otros estudios llevados a cabo en otros lugares del mundo como Kuwait, Hong Kong ó el Reino Unido, muestran un predominio en el diagnóstico de la TB en los **meses cálidos**, desde finales de la primavera hasta septiembre. En el estudio realizado en la ciudad nipona, situada en una región subtropical, con una gran número de horas de sol al año y una temperatura media de 22.5°C obtienen un predominio de casos en los meses de verano.

Otros factores deben estar relacionados y son aún desconocidos, ya que los estudios realizados en diferentes ciudades con climas muy distintos como son Reino Unido (con clima continental) y Hong Kong ó Kuwait (clima subtropical) muestran resultados similares con un predominio del diagnóstico de la TB en los meses cálidos.

El retraso diagnóstico en nuestro hospital no es superior al de otros hospitales españoles, por lo tanto, ¿a qué se debe esta diferencia? En nuestra opinión, los meses fríos favorecen el contagio de la enfermedad entre los individuos, sobre todo, por la menor aireación de espacios comunes, y la vida más recogida que se suele llevar en ellos. Al mismo tiempo durante esos meses, la bacteria se mantiene latente, sólo desarrollando la enfermedad aquellos individuos más inmunocomprometidos. Con el calor, la bacteria tiene vía libre para reproducirse y producir la enfermedad en los individuos infectados.

Por otra parte la clínica producida por la enfermedad, con largos periodos de latencia desde el contagio, y unos síntomas muy poco significativos en los primeros meses, provocan un retraso diagnóstico considerable desde la infección de la enfermedad, hasta que es diagnosticada.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es la forma de cuantificar el retraso diagnóstico de nuestros pacientes. Para ello nos basamos en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se consigue el diagnóstico final de TB, aún sabiendo que éste puede no ser preciso y que depende del propio paciente y su percepción de la enfermedad.

Otras de las limitaciones de nuestro estudio es que nuestra población a estudio se centra en un área muy limitada de la geografía española, y por ende, de la comunidad valenciana, e intentamos compararlo con estudios mucho más amplios realizados en extensas zonas geográficas y durante un periodo de tiempo más largo.

7. CONCLUSIONES

- 1.- En nuestro medio y clima el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar predomina durante los meses cálidos.
- 2.- Este predominio no se relaciona a las características socio-demográficas ni clínicas de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. **“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS (2008)”**
Juan Ruiz Manzano, Rafael Blanquer, José Luis Calper, José A. Caminero, Joan Caylá, José A. Domínguez, José María García, Rafael Vidal.
Arch Bronconeumol. 2008;44(10):551-66
2. **“PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS (2002)”**
R. Vidal, J. Gallardo, A. Lobo, C. Martín, M. Ordobás, J. Ruiz-Manzano, R. Vázquez
Arch Bronconeumol 2002; 38: 441 - 451 Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR*
3. **“A STATISTICAL ANALYSIS OF THE SEASONALITY IN PULMONARY TUBERCULOSIS”**
M. Rios; J.M. Garcia; J.A. Sanchez; D. Perez
European Journal of Epidemiology; May 2000; 16, 5; ProQuest Health and Medical Complete pg. 483
4. **“TREND AND SEASONALITY OF TUBERCULOSIS IN SPAIN, 1996–2004”**
F. J. Luquero, E. Sanchez-Padilla, F. Simon-Soria, J. M. Eiros, J. E. Golub
INT J TUBERC LUNG DIS 12(2):221–224
5. **“SEASONAL PATTERN OF TUBERCULOSIS IN HONG KONG”**
Chi Chiu Leung, Wing Wai Yew, Thomas Yan Keung Chan, Cheuk Ming Tam, Chiu Yeung Chan, Chi Kuen Chan, Nelson Tang, Kwok Chiu Chang¹ and Wing Sze Law.
International Journal of Epidemiology 2005;34:924–930
6. **“SEASONALITY IN PULMONARY TUBERCULOSIS AMONG MIGRANT WORKERS ENTERING KUWAIT”**
Saeed Akhtar and Hameed GHM Mohammad;
BMC Infectious Diseases 2008, 8:3 doi:10.1186/1471-2334-8-3
7. **“SURVEILLANCE OF COMMUNICABLE DISEASES IN TERTIARY HEALTH CARE SYSTEM IN CHANDIGARH, UT”**
Sharma MK, Kalia Meenu, Walia Dinesh, Goel NK, Swami HM
Indian Journal of Medical Sciences, Vol. 61, No. 7, July, 2007, pp. 407-413
8. **“REACTIVATION OF TUBERCULOSIS AND VITAMIN D DEFICIENCY: THE CONTRIBUTION OF DIET AND EXPOSURE TO SUNLIGHT”**
A Sita-Lumsden, G Lapthorn, R Swaminathan, H J Milburn
Thorax 2007;62:1003–1007. doi: 10.1136/thx.2006.070060

9. “SEASONALITY OF TUBERCULOSIS: THE REVERSE OF OTHER RESPIRATORY DISEASES IN THE UK”

A S Douglas, D P Strachan, J D Maxwell

Thorax 1996;51:944-946

10. “SEASONALITY IN VARIOUS FORMS OF TUBERCULOSIS”

N. Nagayama y M. Ohmori

Internacional journal of tuberculosis and lung disease 10 (10) 117-1122 2007

11. DIFERENTES PÁGINAS WEB:

- a. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>
- b. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000077.htm>
- c. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto7.htm>
- d. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/14729792>
- e. http://www.separ.es/noticias/tuberculosis_diagnostica_espana_10_20_dias_tarde.html
- f. http://www.separ.es/noticias/tuberculosis_mantiene_sus_cifras.aspx
- g. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/Clima_Valencia_%28Espa%C3%B1a%29.PNG
- h. <http://es.wikipedia.org/wiki/Valencia>