

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

**“MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL”**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**EVALUACIÓN DEL RETRASO DIAGNÓSTICO Y
LAS OPORTUNIDADES DIAGNÓSTICAS
PERDIDAS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
TUBERCULOSA EN EL DEPARTAMENTO DE
SALUD DE DÉNIA**

Tutores: Carlos de Andrés David y Jara Llenas García.

Estudiante: Alba Franco Mas

Curso académico: 2023-2024

RESUMEN

Resumen

Introducción: La infección por tuberculosis (TB) pulmonar sigue estando muy presente en nuestro medio a pesar de los avances tecnológicos que ha habido. El Departamento de Salud de Dénia continúa presentando la incidencia anual más alta de la Comunidad Valenciana, lo que hace pensar que existe un problema con el grado de sospecha de esta infección y el diagnóstico precoz. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar presente en nuestra área y los factores de riesgo que predisponen a ello. También se pretende observar en qué servicio existen más oportunidades perdidas, y si esto influye en la transmisibilidad de la infección y la mortalidad.

Material y métodos: se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes con TB pulmonar entre los años 2013 y 2023.

Resultados: de los 86 pacientes con diagnóstico de TB pulmonar, hay un retraso en el diagnóstico en el 47.67% de los casos, con una mediana de 140 días desde el primer contacto con la asistencia sanitaria hasta la confirmación microbiológica. A través del análisis multivariado, se observa que el uso de antibióticos previos y presentar EPOC se relaciona de manera estadísticamente significativa con este retraso diagnóstico, mientras que presentar un síndrome constitucional es un factor protector. Los contactos y casos secundarios son significativamente mayores en los pacientes con retraso diagnóstico, aunque no se observan diferencias respecto a la mortalidad.

Conclusión: existe un retraso en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en nuestra área, lo que conlleva a una mayor transmisibilidad de la infección.

Palabras clave:

Tuberculosis Pulmonar; Diagnóstico Tardío; Atención Primaria; Urgencias Médicas; Atención Especializada; Factores de Riesgo; Mortalidad.

Abstract

Introduction: Pulmonary tuberculosis (TB) infection remains prevalent in our region despite technological advancements. The Dénia Health Department continues to report the highest annual incidence in the Valencian Community, suggesting an issue with the level of suspicion of this infection and early diagnosis. The objective of this study is to determine the frequency of diagnostic delay in pulmonary tuberculosis in our area and the risk factors that predispose to it. Additionally, the study aims to identify in which healthcare service most missed opportunities occur and whether this influences the transmissibility of the infection and mortality.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted on patients with pulmonary TB between the years 2013 and 2023.

Results: Among the 86 patients diagnosed with pulmonary TB, there is a delay in diagnosis in 47.67% of the cases, with a median of 140 days from the first contact with healthcare to microbiological confirmation. Multivariate analysis shows that prior antibiotic use and having COPD are significantly associated with this diagnostic delay, while the presence of a constitutional syndrome is a protective factor. Contacts and secondary cases are significantly higher in patients with a diagnostic delay, although no differences are observed in terms of mortality.

Conclusion: There is a delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in our area, leading to increased transmissibility of the infection.

Keywords: Tuberculosis, Pulmonary; Delayed Diagnosis; Primary Health Care; Emergencies; Outpatient Clinics, Hospital; Risk Factors; Mortality.

ÍNDICE

1- RESUMEN

2- INTRODUCCIÓN

- Antecedentes y estado actual del tema
- Justificación del proyecto

3- HIPÓTESIS

4- OBJETIVOS

5- MÉTODOS

- Diseño
- Ámbito de estudio
- Criterios de inclusión y exclusión
- Tamaño muestral
- Recogida de variables y procedimientos de estudio
- Variables a estudio
- Definición de variables sociodemográficas
- Definiciones de las variables de resultado
- Estrategia de análisis
 - Plan de trabajo
 - Cronograma
- Aspectos éticos a tener en cuenta
- Marco estratégico
 - Utilidad y aplicabilidad práctica.
 - Capacidad del proyecto
 - Medios disponibles.
 - Presupuesto y financiación.

6- RESULTADOS

7- DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES

9. RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

10. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y estado actual del tema.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* sigue teniendo una alta incidencia hoy en día y un gran impacto en la población general. Según el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 se diagnosticó de tuberculosis (TB) a 7.5 millones de personas, de los cuales 1.3 millones murieron de ello (167.000 personas con VIH). Es la segunda enfermedad infecciosa más mortífera después de la COVID-19 y por delante del VIH y el SIDA¹. En España concretamente, en 2022 se notificaron 3.927 casos, de los cuales 211 fueron declarados como importados. Esto muestra una incidencia de 7.83 por 100.000 habitantes (n=3.716) en población autóctona². Revisando la tasa de notificación desde 2015, ésta ha ido en descenso, aunque es notorio como diferentes comunidades como por ejemplo Ceuta, Galicia, Cataluña y País Vasco siguen estando por encima de 8.54 por 100.000 habitantes². Esto nos hace plantearnos si realmente hacemos un correcto diagnóstico de la enfermedad. En varios estudios retrospectivos realizados en España se ha analizado esta misma premisa observado un retraso en el diagnóstico. En uno de ellos, se ha descrito una demora en más del 50% de pacientes que durante 6 meses habían consultado en Urgencias por síntomas relacionados a la enfermedad³. Otro estudio objetivó un retraso en el diagnóstico de 121.33 +/- 117.34 días desde el inicio de la sintomatología compatible con tuberculosis⁴, cuando el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España recomienda una mediana inferior a 30 días⁶. Todo ello es fundamental para limitar la transmisión y asegurar el tratamiento. Algunos de los motivos que precipitan este proceso pueden ser la presentación o no de sintomatología (sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad), la percepción individual de necesidad de atención médica, la agilidad en la sospecha diagnóstica o el acceso a los servicios sanitarios⁶.

Justificación del proyecto

En una revisión bibliográfica de publicaciones entre 2015 y 2018 tanto en España como en revistas de ámbito internacional sobre retraso de diagnóstico, se concluye que éste es debido a factores por parte del paciente, como son el alcoholismo, el difícil acceso a los servicios sanitarios, la edad avanzada y el estigma o desconocimiento de la población ante la TB. Mientras que el factor fundamental relacionado con el sistema sanitario es el escaso índice de sospecha de la enfermedad por parte del facultativo (sobre todo en pacientes autóctonos)⁵.

En nuestro estudio, queremos revisar la población perteneciente a la comarca de la Marina Alta diagnosticada de enfermedad tuberculosa activa pulmonar y estudiar si hubo un índice de sospecha diagnóstica adecuada o si, por el contrario, hubo muchas oportunidades diagnósticas perdidas, con el fin de mejorar la atención ofrecida a nuestros pacientes y disminuir los contagios.

Hipótesis

Existe un retraso en el diagnóstico de la infección por tuberculosis pulmonar en el departamento de salud de Dénia.

OBJETIVOS

General: Determinar la frecuencia de retraso diagnóstico de tuberculosis pulmonar e identificar los factores de riesgo asociados.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de oportunidades diagnósticas perdidas de TB pulmonar en los servicios de Urgencias, Atención Especializada y Atención Primaria.
- Determinar el número de contactos cribados infectados (casos secundarios) de los pacientes con TB pulmonar con y sin retraso diagnóstico.
- Comparar la letalidad de la tuberculosis pulmonar entre aquellos con y sin retraso diagnóstico.

MÉTODOS

Diseño

Se propone un estudio de cohortes retrospectivo que incluya a todos los pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa activa pulmonar confirmada microbiológicamente, entre los años 2013 y 2023, en el Departamento de Salud de Dénia.

Ámbito de estudio

El departamento de salud de Dénia atiende una población de 186.703 habitantes de los cuales un 36.91% son inmigrantes. El hospital de Dénia tiene 266 camas. El diagnóstico de TB pulmonar se realiza mediante baciloscopia, cultivos en medio Migt y Lowenstein-Jensen y PCR mediante la técnica de detección genética de *Mycobacterium tuberculosis complex* de la marca Genetic PCR Solutions™. No se dispone de GeneXpert.

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: confirmación microbiológica mediante las técnicas anteriormente descritas de tuberculosis pulmonar en pacientes de todas las edades, pertenecientes al Departamento de Salud de Dénia.
- Criterios de exclusión: tuberculosis extrapulmonar y pacientes con diagnóstico ex-juvantibus.

Tamaño muestral

No se predetermina pues se van a incluir todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

Recogida de variables y procedimientos de estudio.

Los pacientes serán seleccionados consultando la base de datos del Servicio de Microbiología y Documentación Clínica. De manera retrospectiva, se han revisado todos los contactos con el Servicio de Urgencia Hospitalaria (SUH), Atención Primaria (AP) y consultas externas de otras especialidades relacionadas (Medicina Interna, Neumología, Oncología, Otorrinolaringología) desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de TB.

Se ha consultado la historia clínica del paciente procedente del Hospital de Dénia (Cerner Millenium®), Departamento de Salud de Dénia y de la Comunidad Valenciana (Abucasis®) de manera electrónica. Para el estudio de contactos, se han revisado las Encuestas Epidemiológicas de Tuberculosis en el A.V. E. (Análisis de Vigilancia Epidemiológica) realizadas por Salud Pública y Medicina Preventiva de cada paciente infectado.

Variables a estudio:

Variables sociodemográficas:

Se muestran en la tabla 1.

Variable	Tipo de variable	Valor
Edad	Cuantitativa discreta	0 - 100
Sexo	Cualitativa dicotómica	Mujer/hombre

País de nacimiento	Cualitativa politómica nominal	
Migrante	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Hábitos tóxicos: <ul style="list-style-type: none"> ● Alcohol ● Tabaco ● Otras drogas 	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Comorbilidades: <ul style="list-style-type: none"> ● DM ● HTA ● DL ● ECV ● EPOC ● Neoplasias órgano sólido ● Neoplasias hematológicas 	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Nivel socioeconómico	Cualitativa dicotómica	Bajo, medio-alto
Inmunosupresión	Cualitativa dicotómica	Sí/no
VIH	Cualitativa dicotómica	Sí/no

Tabla 1. Variables sociodemográficas

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Definición de variables sociodemográficas:

- **Nivel socioeconómico:** clasificado como “bajo” a aquellas personas en situación de calle o sin ingresos y, como ”medio-alto”, a aquellas personas con trabajo independientemente de sus ingresos.
- **Inmunosupresión:** pacientes recibidores de tratamiento quimioterápico, biológicos o inmunosupresores, con cirrosis hepática, VIH o cáncer activo.

Variables de resultado:

Se muestran en la tabla 2

Variable	Tipo de variable	Valor
Retraso en el diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Tiempo de síntomas hasta el diagnóstico (días)	Cuantitativa discreta	Cálculo
Síntomas presentados: <ul style="list-style-type: none">• Tos• Disnea• Hemoptisis• Dolor• Síndrome constitucional	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Fecha inicio de síntomas	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Tiempo de contacto hasta el diagnóstico (días)	Cuantitativa discreta	Cálculo
Fecha primer contacto con asistencia sanitaria	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Fecha diagnóstico de sospecha	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Fecha diagnóstico definitivo	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Tiempo de síntomas hasta tratamiento	Cuantitativa discreta	Cálculo
Fecha inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Número de veces que se ha contactado con: <ul style="list-style-type: none">• A. Primaria• Urgencias	Cuantitativa discreta	Cálculo

<ul style="list-style-type: none"> • A. Especializada 		
Toma de antibióticos con actividad frente <i>M. tuberculosis</i> desde el inicio de los síntomas	Cualitativa dicotómica	Sí/no
1. Número de días 2. Fecha de inicio antibiótico 3. Clase de antibiótico: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Betalactámicos, ✓ Quinolonas, ✓ Macrólidos, ✓ Aminoglucósidos, ✓ Glucopéptidos, ✓ Lincosamidas, ✓ Nitroimidazol, ✓ Oxazolidinona, ✓ Rifampicinas, ✓ Sulfonamidas, ✓ Tetraciclinas. 	1. Cuantitativa discreta 2. Cualitativa continua 3. Cualitativa dicotómica	1. Cálculo 2. DD/MM/AAAA 3. Sí/no
Número de contactos infectados	Cuantitativa discreta	0 - 360
Número de contacto de cribados	Cuantitativa discreta	0 - 360
Muerte relacionada con tuberculosis	Cualitativa dicotómica	Sí/no
Fecha de la muerte	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA

Tabla 2. Variables de resultado. DD/MM/AAAA: AAAA: año, MM: Mes, DD: Día

Definiciones de las variables de resultado:

-Retraso diagnóstico: tiempo (en días) desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico confirmado microbiológicamente mayor de 30 días.

-Tiempo contacto hasta diagnóstico: número de días desde el primer contacto del paciente en uno de los departamentos de salud (Urgencias, consultas externas de atención especializada y Atención Primaria) y el diagnóstico confirmado mediante pruebas de laboratorio.

-Tiempo síntomas hasta diagnóstico: número de días desde el primer síntoma del paciente y el diagnóstico confirmado mediante pruebas de laboratorio.

- Tiempo síntomas hasta tratamiento: número de días desde el primer síntoma del paciente y el inicio de tratamiento antituberculoso.

-Número de oportunidades diagnósticas perdidas: número de veces que el paciente ha contactado con Atención Primaria, consultas externas de atención especializada o Urgencias por síntomas relacionados con la infección por TB (tos, hemoptisis, dolor torácico o síndrome constitucional) antes de que el/la médico sospechase la infección por TB e iniciase el proceso de diagnóstico confirmatorio.

-Letalidad de la tuberculosis pulmonar: número de muertes debidas a tuberculosis pulmonar dividido entre el número de enfermos de tuberculosis pulmonar en ese periodo de tiempo.

Estrategia de análisis

Se ha calculado la prevalencia de retraso en el diagnóstico de TB activa pulmonar y el intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}) de forma global y en función de las características sociodemográficas.

La descripción de las variables cuantitativas se presenta como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución de los datos. Para la verificación del tipo de distribución de las variables cuantitativas y ver si siguen una distribución normal, se ha empleado el test de Kolmogorov-Smirnov. La descripción de las variables cualitativas se presenta como frecuencias absolutas y relativas. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se calcula la prueba chi-cuadrado (χ^2) (usando prueba exacta de Fisher cuando sea necesario) y para comparar la distribución de

variables cuantitativas se ha utilizado la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se utilizan modelos de regresión logística multivariados para identificar factores de riesgo asociados a este retraso en el diagnóstico. Se ha utilizado una regresión logística binaria condicional hacia adelante evaluando la calidad del modelo resultante con el test de Hosmer-Lemeshow.

Todas las pruebas se consideran bilaterales y como estadísticamente significativo un valor de probabilidad menor a 0,05. El análisis estadístico se llevará a cabo con la ayuda del software estadístico Stata 14 (StataCorp®) y SPSS v20.0.

Plan de trabajo

- **Equipo investigador:** Como investigadora principal se encuentra Alba Franco Mas, tutorizada por Carlos de Andrés David y Jara Llenas García. Como colaborador para la realización de la base de datos, Javier Coy Coy, microbiólogo del Hospital de Dénia.
- **Cronograma:**
 1. Febrero/24 - Diseño del protocolo de estudio: AF, CA y JL.
 2. Marzo/24- Abril/24 - Evaluación y visto bueno por parte del Comité Ético. – CEIC del Hospital Vega Baja de Orihuela.
 3. Abril/24 – Mayo/24. Recogida de datos: AF y JC
 4. Junio/24 . Análisis estadístico de los datos recogidos y obtención de resultados: AF, CA
 5. Junio/24 – Redacción de TFM: AF
 6. Junio/24 – Revisión de TFM: CA, JL
 7. Agosto/24: redacción manuscrito: AF
 8. Septiembre/24: Revisión manuscrito: CA, JL
 9. Septiembre/24: Defensa de TFM: AF

AF: Alba Franco (investigadora principal); CA: Carlos de Andrés (tutor); JL: Jara Llenas (tutora); JC: Javier Coy (colaborador).

Aspectos éticos a tener en cuenta

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (2013), las directrices de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios.

La información clínica personal ha sido codificada en el momento de la recogida de datos, es decir, se le ha asignado un código numérico independiente a cada sujeto.

La recogida de dichos datos se ha realizado de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo.

El estudio ha sido valorado y autorizado por el CEI del Hospital Vega Baja (TFM-2024-034). Se solicitó y autorizó la exención del consentimiento informado por la naturaleza retrospectiva del mismo. Así mismo, se ha obtenido el certificado OIR de la UMH con código TFM.MEI.CDAJL.AFM.240418.

Marco estratégico

Utilidad y aplicabilidad práctica.

El interés de este estudio radica en concienciar a los facultativos de que hay un problema a la hora de diagnosticar la infección por tuberculosis pulmonar y de la necesidad de un índice de sospecha alto para evitar consecuencias como un aumento en la transmisibilidad de la infección, el uso de 2º o 3º líneas de tratamiento o una mayor mortalidad.

Capacidad del proyecto.

La utilidad del estudio es conocer el estado actual del problema, pero no se proponen soluciones para resolverlo.

Medios disponibles.

Para la realización del estudio, se ha contado con acceso a los registros médicos informatizados del Hospital de Dénia, así como a las bases de datos de los servicios de Documentación Clínica y Microbiología. Se dispone de herramientas informáticas avanzadas para la recopilación de datos y para el análisis estadístico. Además, el equipo de investigación tiene acceso a instalaciones adecuadas y equipos necesarios para la revisión y análisis de los registros médicos.

Presupuesto y financiación.

El estudio no ha contado con financiación.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 86 pacientes diagnosticados microbiológicamente de tuberculosis pulmonar desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2023 en el área de la Marina Alta. Las características generales se describen en la **tabla 3**.

La media de edad fue 42 años (rango intercuartílico: 29-49) y el 71% eran hombres. El 47.67% fueron migrantes, predominantemente de Marruecos (7/86 del total de pacientes) y Rumanía (7/86 del total de pacientes). El nivel socioeconómico mayoritario de todos los pacientes (nacionales y no nacionales) era no-bajo (61.63%). Entre los hábitos tóxicos, un 24.42% tenían un consumo diario de alcohol, el 54.65% fumaban y el 5.81% tomaban otras drogas. Respecto a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) un 9.30% padecían de hipertensión arterial (HTA), el 6.98% de diabetes mellitus 1 o 2 (DM) y el 6.98% de dislipemia (DL). Un 15.12% eran inmunodeprimidos y solo un 3.49% fueron personas que vivían con VIH.

Variable	
Edad, mediana (RIC)	42 (29-49)
Sexo hombre, n (%)	61 (70.93)
Migrantes, n (%)	41 (47.67)
País de procedencia:	
- Alemania, n (%)	- 3 (3.49)
- Bolivia, n (%)	- 1 (1.16)
- Bulgaria, n (%)	- 2 (2.33)
- Bélgica, n (%)	- 1 (1.16)
- Colombia, n (%)	- 2 (2.33)
- Ecuador, n (%)	- 1 (1.16)
- India, n (%)	- 3 (3.49)
- Marruecos, n (%)	- 7 (8.14)
- Nepal, n (%)	- 1 (1.16)
- Pakistán, n (%)	- 2 (2.33)
- Perú, n (%)	- 1 (1.16)
- Polonia, n (%)	- 3 (3.49)
- Reino Unido, n (%)	- 2 (2.33)
- República Checa, n (%)	- 1 (1.16)
- Rumania, n (%)	- 7 (8.14)
- Rusia, n (%)	- 1 (1.16)
- Uruguay, n (%)	- 1 (1.16)
- Venezuela, n (%)	- 2 (2.33)

Nivel socioeconómico:	
- Medio-alto, n (%)	- 53 (61.63)
- Bajo, n (%)	- 33 (38.37)
Alcohol, n (%)	21 (24.42)
Tabaco, n (%)	47 (54.65)
Otras drogas, n (%)	5 (5.81)
DM, n (%)	6 (6.98)
HTA, n (%)	8 (9.30)
DL, n (%)	6 (6.98)
ECV, n (%)	6 (6.98)
EPOC, n (%)	7 (8.14)
Neoplasia órgano sólido, n (%)	8 (9.30)
Neoplasia hematológica, n (%)	1 (1.16)
Inmunosupresión, n (%)	13 (15.12)
VIH, n (%)	3 (3.49)

Tabla 3. Características generales de los pacientes incluidos en la cohorte entre 2013 y 2023 (n=86). RIC: rango intercuartílico; n: número de muestra; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Frecuencia de retraso diagnóstico

La frecuencia de retraso diagnóstico de tuberculosis pulmonar fue del 47.67% con una mediana de días desde el primer contacto con la asistencia sanitaria hasta el diagnóstico definitivo de 140 días (79.5-323.5).

También se calculó el tiempo de síntomas hasta el diagnóstico y tiempo de síntomas hasta el tratamiento de los pacientes con y sin retraso diagnóstico, que se pueden ver en la **Tabla 4.**

	Con retraso diagnóstico mediana (RIC)	Sin retraso diagnóstico mediana (RIC)
Tiempo de síntomas hasta el diagnóstico (días)	143 (88-241)	33 (20.5-94.75)
Tiempo de contacto hasta el diagnóstico (días)	140 (79.5-323.5)	4 (2.5-13)
Tiempo de síntomas hasta el tratamiento (días)	160.5 (102.75-302.5)	35.5 (25.5-94.5)

Tabla 4. Relación temporal entre pacientes con y sin diagnóstico tardío.

Factores asociados al retraso diagnóstico

Para calcular los factores de riesgo asociados al retraso diagnóstico, primero se ha realizado un análisis comparativo univariante χ^2 con los siguientes resultados:

Variable	%retraso diagnóstico	OR	IC95%	p
Sexo (mujer vs hombre)	64% vs 41%	2.56	0.97-6.71	0.052
Migrante (sí vs no)	41.55 vs 53.3%	0.62	0.26-1.46	0.271
Alcohol (sí vs no)	33.3% vs 52.3%	0.46	0.16-1.28	0.13
Tabaco (sí vs no)	40.4% vs 56.4%	0.52	0.22-1.24	0.14
DM (sí vs no)	50% vs 47.5%	1.11	0.21-5.81	0.91
HTA (sí vs no)	62.5% vs 46.2%	1.94	0.43-8.71	0.38
DL (sí vs no)	50% vs 47.5%	1.10	0.21-5.81	0.91

ECV (sí vs no)	66.7% vs 46.3%	2.32	0.40-13.42	0.33
EPOC (sí vs no)	71.4% vs 45.6%	2.99	0.55-16.32	0.19
Neoplasia órgano sólido (sí vs no)	75% vs 44.9%	3.69	0.70-19.41	0.10
Neoplasia hematológica (sí vs no)	100% vs 47.1%	NC	NC	0.29
Nivel socioeconómico (medio-alto vs bajo)	56.6% vs 33.3%	2.61	1.05-6.45	0.036
Inmunodeprimido (sí vs no)	61.5% vs 45.2%	1.94	0.58-6.50	0.27
VIH (sí vs no)	33.3% vs 48.2%	0.54	0.05-6.16	0.61
Tos (sí vs no)	48.5% vs 47.1%	1.06	0.36-3.08	0.92
Disnea (sí vs no)	66.7% vs 44.1%	2.53	0.78-8.20	0.11
Hemoptisis (sí vs no)	53.3% vs 47.1%	1.29	0.42-3.94	0.66
Dolor (sí vs no)	52.2% vs 46.7%	1.25	0.48-3.26	0.65
Síndrome constitucional (sí vs no)	39.5% vs 55.6%	0.52	0.22-1.25	0.14

Toma previa de ATB (sí vs no)	69.8% vs 26.2%	6.50	2.52-16.76	0.01
---	-----------------------	-------------	-------------------	-------------

Tabla 5. Relación de variables con el retraso en el diagnóstico de TB pulmonar.

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ATB: antibiótico; NC: no calculable

Respecto al uso de antibioterapia, el 50% (43) de los pacientes recibieron antibioterapia previa. Los antibióticos más pautados fueron el 32.6% (28) betalactámicos, 23.3% (20) quinolonas y 19.8% (17) macrólidos.

La edad también fue significativamente diferente (mediana de 46 años en el grupo de retraso diagnóstico vs 36 años en el grupo de no retraso; p=0.029)

Segundo, se ha realizado un análisis multivariante de los factores de riesgo asociados al retraso diagnóstico, obteniendo los siguientes resultados:

Variable	ORa	IC95%	p
EPOC	6.74	0.96-47.38	0.05
Síndrome constitucional	0.28	0.09-0.86	0.02
Toma previa de antibiótico	10.17	3.25-31.80	0.01

Tabla 6. Análisis multivariable de los factores asociados a presentar un retraso

diagnóstico. ORa: Odds ratio ajustada; IC95%: Intervalo de confianza al 95% de la ORa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Oportunidades diagnósticas perdidas en los diferentes servicios

	Con retraso diagnóstico, n (%)	Sin retraso diagnóstico, n (%)	Total, n (%)
Contactos AP	192 (83.84)	37 (16.16%)	229 (100)
Contactos SUH	32 (80%)	8 (20%)	40 (100)
Contactos otras especialidades	40 (88.89%)	5 (11.11%)	45 (100)

Tabla 7. Oportunidades diagnósticas perdidas en los diferentes servicios. AP: Atención Primaria; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; otras especialidades: consultas externas de otras especialidades intrahospitalarias.

Contactos infectados

Respecto al estudio de contactos, se pueden ver los resultados en la Tabla 8.

n° Contactos infectados	Sin retraso diagnóstico	Con retraso diagnóstico	p	IC95%
1	10	8	0.36	(-0.71-1.95)
2	2	8	0.02	(0.41-4.05)
3	3	7	0.05	(0.38-3.35)
4	2	3	0.23	(-0.78-3.28)
5	3	1	0.84	(-2.71-2.21)
6	2	1	0.91	(-2.43-2.74)
13	1	1	0.57	(-2.08-3.78)

Tabla 8. Relación de número de contactos infectados entre pacientes con y sin retraso diagnóstico.

Letalidad

En relación a la letalidad de la tuberculosis entre aquellos con y sin retraso diagnóstico, hubo una mortalidad total del 8.33% (7 pacientes), de los cuales en un 42.86% (3) había un retraso en el diagnóstico.

En la Tabla 9 se muestra el resultado del análisis entre mortalidad en retraso diagnóstico y letalidad de la enfermedad sin retraso diagnóstico.

	Mortalidad (%)	OR	IC95%	p
Rretraso diagnóstico vs no retraso diagnóstico	7.3% vs 9.3%	0.77	(0.16-3.67)	1.00

Tabla 9. Relación entre mortalidad en pacientes con retraso diagnóstico y sin retraso diagnóstico.

DISCUSIÓN

En el departamento de salud de la Marina Alta existe un retraso diagnóstico de tuberculosis pulmonar en casi la mitad de los casos, mayor en aquellos pacientes que han tomado antibióticos previamente, con antecedente de EPOC y sin síndrome constitucional como síntoma de presentación.

Actualmente, cada vez son más los métodos diagnósticos desarrollados para una detección precoz de la infección por tuberculosis, sin embargo en nuestra área de salud perteneciente al Hospital de Dénia, se siguen registrando unas incidencias anuales más altas que en el resto de comunidades. Por ejemplo, en 2022, según el informe de Vigilancia Epidemiológica publicado por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana, se estima una incidencia $7.7/10^5$ habitantes respecto la media de la Comunidad Valenciana que es de $5.6/10^5$ habitantes⁷. Esto nos hace pensar que hay un problema, ya no solo en el diagnóstico, sino posiblemente en el índice de sospecha de esta infección por parte del personal sanitario. Así, hemos observado en este estudio que de las 86 personas diagnosticadas de tuberculosis pulmonar microbiológicamente desde el 2013 hasta el 2023, ha habido un retraso en el diagnóstico en el 47.67%, con una mediana de días desde el primer contacto con la asistencia sanitaria hasta el diagnóstico definitivo de 140 días (79.5-323.5), cuando el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España recomienda una mediana inferior a 30 días⁶. Sin embargo, es interesante ver la mediana de días desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico, tanto de los pacientes con retraso diagnóstico como los que no - que son de 143 y 33 días respectivamente-, porque nos refleja de alguna manera el papel del propio paciente, que ya sea por desconocimiento o por estigma, se ve participe en este diagnóstico tardío al no acudir precozmente tras la aparición de los síntomas^{8,9}.

Como se ha mencionado al principio, los factores que se han visto implicados en este retraso diagnóstico de la TB pulmonar de manera significativa, han sido el EPOC, el no presentar síndrome constitucional y la toma previa de antibióticos. El nivel socio-económico medio-alto se ha asociado de manera significativa en el análisis univariable, pero no en el multivariable.

En lo referente a la toma de antibióticos, el estudio nos muestra que tomar antibioterapia previa al diagnóstico supone un riesgo de tener un retraso diagnóstico de 10 veces más que los pacientes que no la han tomado. Esto evidencia el gran abuso que

hay por parte del sistema sanitario en la prescripción de antibióticos no justificados que enmascaran los síntomas y nos hace tardar más en sospechar y diagnosticar la infección tuberculosa, ya que en nuestro estudio, en más de la mitad de pacientes con retraso diagnóstico se les había prescrito algún antibiótico. Dentro de los antibióticos utilizados, hemos encontrado que muchos tienen actividad antituberculosa, siendo los más pautados los del grupo de los betalactámicos, seguido de las quinolonas y por último los macrólidos. Esto mismo se describe en otros estudios, como por ejemplo en uno publicado en 2012 en Georgia¹⁰ y otro en 2022 en Sudáfrica¹¹, donde el uso de antimicrobianos se sitúa como el principal factor de riesgo para el retraso diagnóstico.

Atendiendo a los factores de riesgo sociodemográficos, tener un estatus socioeconómico medio-alto se ha relacionado con un retraso diagnóstico de TB, con un riesgo aumentado de 2.61 veces. Este hecho, al igual que ser de origen nacional - que, aunque no haya sido significativo, se ve también una tendencia al diagnóstico tardío-, es probablemente debido al bajo índice de sospecha por parte del facultativo y, porque a diferencia de otros países, las barreras de acceso al sistema sanitario que hay impuestas en España para las personas inmigrantes son muy pocas. En un estudio realizado en China, por ejemplo, se observa que la sanidad privada y el acceso geográfico son los principales motivos de la detección tardía de TB en inmigrantes¹², mientras que estos son factores que en nuestro país no se suelen dar.

Con respecto al EPOC, existen varios estudios que relacionan esta enfermedad con la tuberculosis, ya bien sea por el tratamiento corticoideo como por los antecedentes de tabaco^{13,14}. Sin embargo, en nuestro estudio, se ha asociado de manera estadísticamente significativa con el retraso diagnóstico. Igualmente, tener DM, HTA, DL, ECV y una neoplasia de órgano sólido, aunque no significativamente, también ha mostrado una tendencia mayor al retraso diagnóstico. Seguramente esto se deba a que se tiende a pensar antes en exacerbaciones u otras patologías relacionadas que en TB. Por ejemplo, el EPOC o neoplasia de órgano sólido -que con mayor frecuencia eran neoplasias de pulmón-, ofrecen un riesgo 6.7 y 3.69 veces mayor respectivamente porque los síntomas respiratorios que bien pueden manifestar los pacientes con estos antecedentes, se confunden con agudizaciones de EPOC o síntomas relacionados con la propia neoplasia. Siguiendo la línea de las comorbilidades, el estudio también demuestra cómo el diagnóstico de TB se sospecha antes, aunque no de manera estadísticamente significativa, en personas fumadoras, inmunodeprimidas o que conviven con el VIH. Esto se podría

decir que es lo esperable a pensar ateniéndonos a la literatura existente donde el tabaco se relaciona con TB¹⁵, al igual que la inmunosupresión¹⁶.

Por último, acerca de los síntomas relacionados con TB pulmonar, en los pacientes que presentan síndrome constitucional se sospecha antes la infección, mientras que tener tos, disnea, hemoptisis y dolor han supuesto un riesgo aumentado para el retraso diagnóstico. La explicación que se puede dar a este apartado es que los síntomas constitucionales tienen un diagnóstico diferencial más limitado que los síntomas respiratorios y se suelen estudiar más a fondo sin iniciar tratamientos empíricos.

En el estudio también se pretende mostrar las oportunidades diagnósticas perdidas en cada servicio. Como cabe esperar, AP es el servicio con más número de contactos (ya que suele ser la principal vía de acceso al sistema sanitario de los pacientes) y por lo tanto con más oportunidades diagnósticas perdidas (192 oportunidades perdidas de 229 contactos); sin embargo, llama la atención cómo observando las proporciones, el lugar con más porcentaje de oportunidades diagnósticas perdidas son las consultas externas intrahospitalarias de otras especialidades (Medicina Interna, Neumología, Oncología, Otorrinolaringología). Esto posiblemente sea debido, como ya hemos mencionado antes, a la baja sospecha por parte del facultativo, incentivada por la inespecificidad de los síntomas y/o por las características sociodemográficas y antecedentes médicos de los pacientes. En relación al servicio de Urgencias, hay un estudio ya mencionado en la introducción, donde también analiza las oportunidades diagnósticas perdidas de TB observándose un alto porcentaje de pacientes por una baja sospecha del/la médico³.

Estos resultados tienen una repercusión tanto a nivel de salud individual como de salud pública, aunque en este estudio no se han encontrado grandes diferencias en los contactos infectados provenientes de pacientes con retraso diagnóstico comparado con los que no tenían retraso. Únicamente se ve una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con retraso diagnóstico que presentaron 2 y 3 contactos infectados. Y, por último, en la mortalidad, que aunque no haya sido muy elevada en nuestra población (8.33%), en un 42.86% de los casos, se ha objetivado un retraso en el diagnóstico.

Sin embargo, este estudio ha tenido como principal limitación el tamaño de la muestra, pues ha sido difícil acceder a todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar pertenecientes al área de la Marina Alta. Únicamente se han obtenido aquellos con diagnóstico microbiológico (esto es, mediante técnicas de PCR en muestras

respiratorias y cultivo convencional), quedando excluidas las muestras anatomopatológicas. Además, cabe mencionar que el laboratorio del Hospital de Dénia no dispone de GeneXpert, lo que también ha podido influir en el retraso diagnóstico de esta infección¹⁷. La idea de que no se ha podido obtener los datos de toda la población infectada radica en que la proporción de pacientes recogidos en este estudio dista mucho de la incidencia anual descrita por la Conselleria de Sanidad de la C. Valenciana.

Otra limitación es su carácter retrospectivo que conlleva a sesgos de información, sobre todo a la hora de recopilar las características sociodemográficas y algunas variables resultados.

Conclusiones

Así pues, existe un retraso en el diagnóstico de la infección tuberculosa pulmonar en nuestra área, sobre todo en pacientes con un uso previo de antibioterapia, con antecedente de EPOC y sin síndrome constitucional. Esto repercute no solo a la evolución del paciente o la necesidad de 2º o 3º líneas de tratamientos por el desarrollo de resistencias, sino a la transmisibilidad. Por lo que es necesaria una concienciación por parte de los facultativos para aumentar el índice de sospecha de la TB, sobre todo en este perfil de pacientes.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Para investigaciones futuras, se debería medir el grado de conocimiento sobre la TB de los pacientes, ya que en este estudio solo se han medido los factores de riesgo asociados al facultativo, pero no los que tienen que ver con ellos y consideramos que parte del retraso diagnóstico es debido al desconocimiento y el estigma por parte de la población, como se ha visto en otros estudios^{8,9}. También se debería tener en cuenta el retraso diagnóstico en aquellos pacientes con abandono de tratamiento en otros países, y analizar el motivo por el cual las personas que más veces contactan con AP son los que más retraso tienen, para ver si es necesaria la creación de un circuito que agilice el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
2. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2022. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe_Vigilancia%20TB_%202022.pdf
3. E. Nofuentes-Pérez, L. Zamora-Molina, J. Grau-Delegado, M. J. Soler-Sempere, J.A. Guitérrez-Navarro y E. García-Pachón. Oportunidades perdidas en la detección de la tuberculosis: análisis de las visitas a Urgencias antes del diagnóstico. *Rev Clin Esp.* 2019;219(7):390---393. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-oportunidades-perdidas-deteccion-tuberculosis-analisis-articulo-S0014256519300256>
4. Rodríguez Rodríguez J. P, Martínez Lirola M., Martín Fernández P., Rogado González M.C., Salas Coronas J. Retraso diagnóstico de la tuberculosis en un área sanitaria de incidencia intermedia. *Rev Clin Esp.* 2023;224(Supl 2):S847. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/en-pdf-S0014256523010512>
5. Rodrigo T. Análisis de retraso diagnóstico en tuberculosis. *Rev Enf Emerg* 2019;18(3):113-118. Disponible en: https://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a725/3_ORIGINAL_ENF-EMERG002-2019_teresa-rodrigo.pdf
6. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>

7. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Informe Tuberculosis Comunitat Valenciana. Vigilancia Epidemiológica. Año 2022. Fecha de publicación: Abril 2023. Disponible en: Informe_TB_2022.pdf (gva.es)
8. Ereso BM, Sagbakken M, Gradmann C, Yimer SA. Total delay and associated factors among tuberculosis patients in Jimma Zone, Southwest Ethiopia. *PLoS One*. 2023 Feb 9;18(2):e0281546. doi: 10.1371/journal.pone.0281546. PMID: 36757943; PMCID: PMC10045582. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045582/>
9. Chaychoowong K, Watson R, Barrett DI. Perceptions of stigma among pulmonary tuberculosis patients in Thailand, and the links to delays in accessing healthcare. *J Infect Prev*. 2023 Mar;24(2):77-82. doi: 10.1177/17571774231152720. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36815061; PMCID: PMC9940242. Disponible en: Perceptions of stigma among pulmonary tuberculosis patients in Thailand, and the links to delays in accessing healthcare - PubMed (nih.gov)
10. Rabin AS, Kuchukhidze G, Sanikidze E, Kempker RR, Blumberg HM. Prescribed and self-medication use increase delays in diagnosis of tuberculosis in the country of Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Feb;17(2):214-20. doi: 10.5588/ijtld.12.0395. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23228464; PMCID: PMC3587776. Disponible en: Prescribed and self-medication use increase delays in diagnosis of tuberculosis in the country of Georgia - PMC (nih.gov)
11. Salomon A, Boffa J, Moyo S, *et al* Prescribing practices for presumptive TB among private general practitioners in South Africa: a cross-sectional, standardised patient study *BMJ Global Health* 2022;7:e007456. Disponible en: Prescribing practices for presumptive TB among private general practitioners in South Africa: a cross-sectional, standardised patient study | BMJ Global Health
12. Zhou C, Tobe RG, Chu J, Gen H, Wang X, Xu L. Detection delay of pulmonary tuberculosis patients among migrants in China: a cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Dec;16(12):1630-6. doi: 10.5588/ijtld.12.0227. PMID: 23131261. Disponible en: Detection delay of pulmonary tuberculosis patients among migrants in China: a cross-sectional study - PubMed (nih.gov)
13. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1018-1024. doi: 10.1378/chest.12-1225. PMID: 23079688.

- Disponibile en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(13\)60212-3/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(13)60212-3/abstract)
14. Lee, CH., Lee, MC., Shu, CC. *et al.* Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 13, 194 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-194>.
Disponibile en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-194#citeas>
 15. Pourali F, Khademloo M, Abedi S, Roozbeh F, Barzegari S, Moosazadeh M. Relationship between smoking and tuberculosis recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Tuberc.* 2023 Oct;70(4):475-482. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.04.010. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37968054. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37968054/>
 16. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2018;36(6):366–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
 17. Lee, J.H., Garg, T., Lee, J. *et al.* Impact of molecular diagnostic tests on diagnostic and treatment delays in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 22, 940 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07855-9>.
Disponibile en: Impact of molecular diagnostic tests on diagnostic and treatment delays in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis | BMC Infectious Diseases | Full Text (biomedcentral.com)
 18. Chaychoowong K, Watson R, Barrett DI. Perceptions of stigma among pulmonary tuberculosis patients in Thailand, and the links to delays in accessing healthcare. *J Infect Prev.* 2023 Mar;24(2):77-82. doi: 10.1177/17571774231152720. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36815061; PMCID: PMC9940242. Disponible en: Perceptions of stigma among pulmonary tuberculosis patients in Thailand, and the links to delays in accessing healthcare - PubMed (nih.gov)