

Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos escolares comparando dos puntos de corte de la prueba de tuberculina

Autores: Joza Karla¹, Gallego Claudio¹, Blumenfeld Alejandro², Mancini Patricia³, Muñoz Luis¹, Pinelli Cristina³, Poropat Alejandra¹, Franco Mónica³, Ortega Mayra¹, Salomone César¹

¹ Servicio de Neumotisiología, Hospital General de Agudos Parmenio Piñero

² Área de Epidemiología, Departamento de Área programática de salud del Hospital General de Agudos Parmenio Piñero

³ Programa de Salud Escolar, Departamento de Área programática de salud del Hospital General de Agudos Parmenio Piñero
Servicio de Neumotisiología - Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero CABA

Resumen

Introducción: El riesgo de infección tuberculosa se asocia a contacto estrecho y prolongado. En las escuelas el contacto diario, aulas con poca ventilación o retraso diagnóstico del caso índice, podrían contribuir al contagio.

Objetivo: Conocer la incidencia de infección tuberculosa latente (ITBL) en contactos escolares comparando dos puntos de corte en la prueba de tuberculina (PPD): ≥ 10 mm y ≥ 5 mm. Determinar el grado de cumplimiento en la realización de estudios de catastro y de quimioprophilaxis (QP).

Materiales y métodos: Se realizó el análisis retrospectivo de contactos escolares de TB bacilífera, en adolescentes de 12 a 19 años, correspondientes al área programática del Hospital Parmenio Piñero entre febrero 2016 a diciembre 2017. La evaluación incluyó radiografía de tórax (RxT), laboratorio y PPD. Se analizaron 2 puntos de corte de PPD: ≥ 10 mm y ≥ 5 mm, repitiéndose a los 3 meses en aquellos con resultado negativo. Se indicó QP primaria con isoniazida a todos los contactos, y secundaria en aquellos con PPD+ basal o conversores al tercer mes. Se estimó cumplimiento de QP si tomaban $> 80\%$ de la pauta indicada.

Resultados: de 373 estudiantes a evaluar, 331 (89%) realizaron los estudios, se diagnosticó TB en 4 (1.2%) a partir de RxT y fueron excluidos. En los 327 restantes, edad promedio $15 \pm 1,6$ años, hubo 132 (40%) hombres. La PPD basal fue ≥ 10 mm en 20 (6.1%) casos, siendo más frecuente en el grupo de 16-19 años vs 12-15 años: 10.7% vs 3.1%; $p = 0,004$. No hubo diferencia significativa al considerar el sexo. Realizaron 135 (45%) la segunda PPD encontrándose 3 conversiones (2.2%). Se indicó QP primaria a todos y secundaria a 23, el cumplimiento fue 57% y 26% respectivamente, sin asociación significativa con edad o sexo. Se reportaron 4 eventos adversos (1.2%): polineuritis ($n = 2$), alergia cutánea e intolerancia digestiva. Con PPD ≥ 5 mm dieron positivo 63 (19.3%), siendo más frecuente en varones: 26.5% vs 14.4%, $p = 0.006$; y en 16-19 vs 12-15 años: 28.2% vs 13.2%; $p < 0.001$. Con la segunda PPD se observaron 3 conversiones (2,2%).

Conclusión: Encontramos un 6,1% de ITBL considerando PPD+ ≥ 10 mm y 19,3% con PPD ≥ 5 mm. El cumplimiento en la realización de la segunda PPD fue bajo, como también en completar el esquema de QP secundaria.

Palabras clave: Tuberculosis latente; Prueba de tuberculina; Contactos escolares; Tuberculosis; Adolescente.

Introducción

La tuberculosis continúa siendo una deuda pendiente de los sistemas de salud en muchos países, que no han podido evitar que niños y adolescentes sigan muriendo debido a esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud estima que hay 9 millones de enfermos y 1 millón y medio de muertes por tuberculosis en el mundo cada año; esto la convierte en una de las enfermedades infecciosas más letales¹.

Recibido: 06/06/2020 - Aceptado: 28/09/2020

Correspondencia: Karla Joza Aguayo. Av. Varela 1301 (CABA) CP 1406 karlajozaaguayo@gmail.com

El factor esencial para el control de la tuberculosis (TB) es el diagnóstico de la enfermedad en sus primeras etapas y el tratamiento correcto de los pacientes. Sin embargo, para plantear su eliminación, es necesario identificar y tratar a los individuos infectados antes de que progresen hacia enfermedad y se conviertan en fuente de contagio.

La infección tuberculosa latente (ITBL) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad, que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa. Se asume que las personas con ITBL comprobada tienen un riesgo de reactivación de la TB a lo largo de la vida del 5 al 10%; la mayoría se manifestará en los primeros 5 años luego de infectarse. El riesgo de contraer la enfermedad después de la infección depende de varios factores, y el más importante es el estado inmunitario del huésped².

El método diagnóstico que se ha utilizado en el mundo durante más de un siglo para la TB, tanto latente como activa, es la prueba de tuberculina (PPD). Un resultado positivo se asocia con un mayor riesgo de TB activa actual o futura. Es una prueba eficaz y de bajo costo, que tiene como limitaciones requerir de una correcta administración por el método de Mantoux (inyección intradérmica) y la necesidad de una segunda visita para su lectura³. La presencia de una induración en la zona de aplicación ≥ 10 mm después de 48 horas de la inyección con PPD sugiere que los pacientes están en riesgo de desarrollar tuberculosis en el futuro, aunque varios países con mayor tasa de incidencia utilizan el punto de corte ≥ 5 mm para la detección precoz de ITBL.

Los objetivos de este estudio fueron determinar el porcentaje de casos de ITBL en contactos escolares evaluados en un hospital general de la ciudad de Buenos Aires (CABA), y el grado de cumplimiento terapéutico al indicarse la quimioprofilaxis (QP).

Materiales y métodos

Se realizó el análisis retrospectivo de contactos escolares de TB bacilífera correspondientes al área programática del Hospital General de Agudos Parmenio Piñero entre febrero 2016 a diciembre 2017, en adolescentes de 12 a 19 años. Una vez notificado el caso índice al personal del Programa de Salud Escolar, se ocupan de citar a los contactos escolares con los distintos servicios para la realización de los estudios y evaluación con especialistas.

Se consideraron para el trabajo a 6 instituciones escolares que fueron derivados para control de contactos todos los compañeros de clase de las divisiones con caso índice. Se excluyeron aquellos con RxT compatible con TB activa, antecedentes de TB, con diagnóstico actual de TB, y los que no completaron los estudios basales solicitados. Se recolectaron datos de cada contacto en relación a comorbilidades, presencia de factores de riesgo o sintomatología relacionada a TB y antecedentes de enfermedad tuberculosa.

Todos los pacientes realizaron radiografía de tórax, hemograma y hepatograma. Para el diagnóstico de infección tuberculosa se realizó la prueba de Mantoux con 2 UT de tuberculina PPD-RT23, en el servicio de vacunación del hospital con medición de la induración a las 48hs, realizado por los mismos operadores. Se consideró positiva una induración igual o superior a 10 mm, repitiéndola a los 3 meses en aquellos considerados negativos. Se definió conversión cuando la segunda PPD midió ≥ 10 mm y con aumento > 5 mm respecto de la basal. Se indicó quimioprofilaxis primaria con isoniazida (300 mg/día) durante 3 meses a todos los estudiantes con PPD < 10 mm, la cual se prolongaba a 6 meses si se demostraba conversión. En aquellos con PPD basal positiva se indicó isoniazida por 6 meses. Consideramos tratamiento completo con un cumplimiento $> 80\%$ del esquema terapéutico prescrito.

Se realizó también un análisis con un punto de corte de PPD ≥ 5 mm y se consideró conversión al aumento > 5 mm en la segunda PPD. No se tomaron conductas terapéuticas al respecto.

Para el seguimiento se fijaron visitas mensuales y los controles de laboratorio se establecieron según criterio clínico en cada caso.

El área de salud escolar del hospital continuó en contacto con las instituciones incorporadas al estudio durante al menos 2 años para el monitoreo de eventuales nuevos casos de TB.

Todos los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos creada para tal fin y analizados a través de herramientas de estadística descriptiva, se utilizó Chi cuadrado para la comparación entre grupos.

Resultados

Se identificaron 373 estudiantes a evaluar y 331 (89%) cumplieron con la realización de los estudios. Se diagnosticó TB en 4 (1,2%) a partir de R_xT y se excluyeron del estudio. En los 327 incluidos en el análisis la edad promedio fue 15 ± 1.6 años, hubo 132 (40%) hombres.

La PPD basal fue ≥ 10 mm en 20 casos (6,1%), siendo más frecuente en el grupo de estudiantes de 16 a 19 años en comparación con 12 a 15 años: 14 de 131 (10.7%) vs 6 de 196 (3.1%); $p = 0.004$. No hubo diferencia significativa al considerar el sexo (**Tabla 1**). Solo cumplieron 135 (45%) pacientes la realización de la segunda PPD, encontrándose 3 conversiones (2,2%).

Se indicó QP primaria a todos los estudiantes en contacto con un caso de TB bacilífera ($n = 327$) y secundaria a 23, excluyendo a dos por el antecedente de convulsiones, uno por aumento de transaminasas en el hepatograma basal y otro con antecedente de QP reciente. La proporción de cumplimiento fue 58%

TABLA 1. Comparación de los resultados obtenidos con la PPD en los distintos grupos estudiados

Escolares	Total	PPD < 10 mm	PPD ≥ 10 mm	χ^2 $p = < 0.05$	PPD < 5 mm	PPD ≥ 5 mm	χ^2 $p = < 0.05$
Sexo							
Hombres	132	120 (91%)	12 (9%)	0.64	97 (73%)	35 (27%)	0.006
Mujeres	195	187 (96%)	8 (4%)		167 (86%)	28 (14%)	
Edad							
12-15 años	196	190 (97%)	6 (3%)	0.004	170 (87%)	26 (13%)	0.0007
16-19 años	131	117 (89%)	14 (11%)		94 (72%)	37 (28%)	

y 26% respectivamente (**Figura 1**), sin encontrarse asociación significativa con edad y sexo (**Tabla 2**).

Se reportaron 4 eventos adversos (1.2%): polineuritis ($n = 2$), alergia cutánea e intolerancia digestiva, las cuales requirieron suspensión del tratamiento.

Analizando los datos con punto de corte de PPD ≥ 5 mm dieron positivo 63 estudiantes (19,3%), siendo más frecuente en varones: 35 de 132 (26.5%) vs 28 de 195 (14,4%), $p = 0,006$; y en el grupo de 16 a 19 años comparado con 12 a 15 años: 37 de 131 (28.2%) vs 26 de 196 (13.2%); $p < 0.001$. Con la segunda PPD se observaron 3 conversiones (2.2%) (**Figura 1**).

No se reportaron nuevos casos de TB al área de salud escolar desde las divisiones escolares incluidas en el trabajo durante los 2 años subsiguientes al período de incorporación.

Discusión

En este estudio mostramos una incidencia de ITBL de contactos escolares del 6.1% considerando PPD+ ≥ 10 mm y 19.3% con PPD ≥ 5 mm, obteniendo conversiones con porcentaje similar (2.2%) en ambos cortes. Nuestra área de atención está relacionada con una población de bajos recursos económicos y con una incidencia de TB de aproximadamente 100 casos cada 100 000 habitantes en el periodo estudiado. El control de foco realizado en las zonas de alta prevalencia tiene una gran rentabilidad y se deben llevar a cabo ante todo caso de TB. Si bien fue alto el nivel de cumplimiento de los estudios de catastro, se evidenció baja adherencia al tratamiento prescrito.

Como es de esperar, hay una gran variación de prevalencia de ITBL en escolares (de 3 a 23%)⁴⁻⁹, lo cual se relaciona con distintos puntos de corte de PPD utilizados, diferentes rangos de edades incluidas y con la prevalencia de TB de la población estudiada.

El Consenso Argentino de Tuberculosis propone utilizar el punto de corte 5mm para aquellos contactos estrechos de TB bacilífera¹⁰; si bien la población estudiada tiene una exposición < 6 horas diarias (con

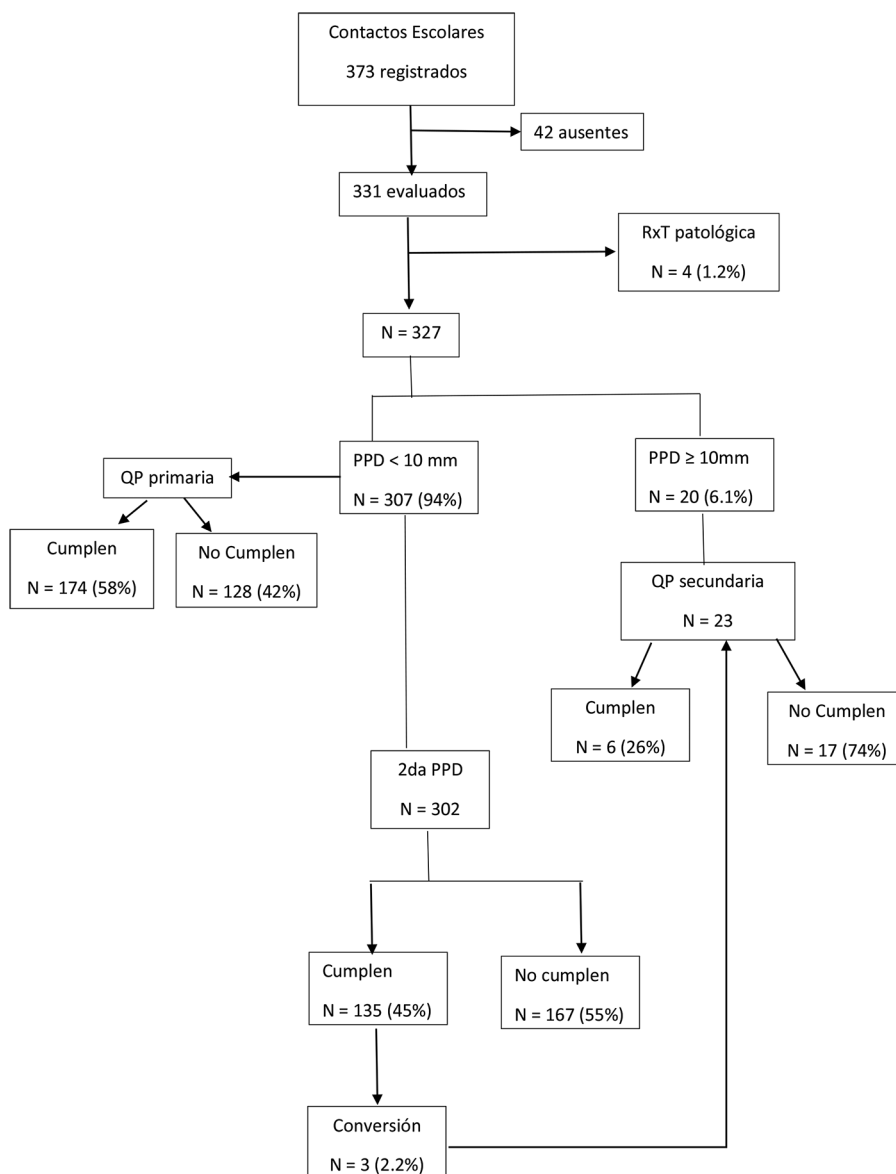


Figura 1. Cumplimiento en la realización de PPD y quimioprofilaxis (QP).

TABLA 2. Cumplimiento terapéutico de la QP primaria según sexo y edad

Escolares	Total	Cumple QPp	No cumple QPp	X ² p = < 0.05
Sexo				
Hombres	119	70 (59%)	49 (41%)	0.73
Mujeres	183	104 (57%)	79 (43%)	
Edad				
12-15 años	186	112 (60%)	74 (40%)	0.24
16-19 años	116	62 (53%)	54 (47%)	

lo cual no estarían incluidos como estrechos), la elección de utilizar un punto de corte más alto (10 mm) vuelve a la prueba de tuberculina más específica, mientras que con 5 mm la vuelve más sensible y por lo tanto más útil si lo que buscamos es bajar rápidamente la prevalencia de TB en la población a partir del tratamiento con QP de infectados recientes (con mayor riesgo a desarrollar enfermedad y perpetuar el ciclo de infección, enfermedad y contagio).

Independientemente del punto de corte utilizado para considerar positiva la PPD, encontramos diferencias significativas al considerar la edad, siendo más frecuente entre los 16 a 19 años. Al analizar los datos para el punto de corte de 5mm hubo también mayor prevalencia en varones que en mujeres. Esto podría estar relacionado a que los adolescentes de más edad pueden tener la fuente de infección fuera del círculo de sus actividades diarias, más allá de la institución educativa.

En el adolescente, la TB puede desarrollarse siguiendo la primoinfección, o como reactivación de una infección previa durante la infancia¹¹⁻¹³ lo cual determina la importancia de la detección y su abordaje terapéutico precoz.

El bajo nivel de cumplimiento de la PPD al tercer mes (menos de la mitad de los contactos) podría estar relacionado con factores tales como: recursos limitados en el sistema de salud para el seguimiento de contactos, asociado a que son asintomáticos y requieren de la disponibilidad de tiempo de los adultos a cargo^{14, 15}.

Se indicó QP primaria a todos los estudiantes con PPD negativa, obteniendo un bajo nivel de cumplimiento del tratamiento, siendo aún más bajo con la QP secundaria. La adolescencia se caracteriza por grandes cambios biológicos, psicosociales, riesgo de consumo de sustancias tales como tabaco, alcohol y drogas a lo que se añade, además, problemas con la adherencia a los tratamientos médicos¹⁶, debido a esto se estudian terapias más cortas. Un estudio evaluó un régimen diario de rifampicina e isoniazida de 3 meses como tratamiento de la ITBL en niños y adolescentes, y demostró que es seguro, con mayor tasa de cumplimiento en comparación con isoniacida durante 6 o 9 meses¹⁷. Otra investigación que analizó la quimioprofilaxis directamente observada una vez a la semana utilizando rifapentina más isoniacida durante 3 meses, demostró igual efectividad en comparación a isoniacida diaria autoadministrada durante 9 meses¹⁸.

Se reportaron 4 eventos adversos: alergia cutánea, intolerancia digestiva y 2 con polineuritis, que requirió suspensión del tratamiento; no se encontró toxicidad hepática, lo que permite confirmar el perfil de seguridad de la quimioprofilaxis con isoniazida en adolescentes.

El área de salud escolar del hospital realizó un seguimiento posterior, durante 2 años, para determinar el desarrollo de la enfermedad, sin reportar ningún caso de TB en las divisiones escolares incluidas en el trabajo a pesar del bajo nivel de cumplimiento terapéutico.

Existe mucha controversia con respecto a la interacción de la vacuna BCG y la PPD. Diversos autores publicaron estudios concluyendo que la influencia de la vacuna tiende a desaparecer hacia los 10 a 15 años de su administración. En 2013, los autores Piñero y cols. publicaron un estudio realizado sobre una población de 1.074 niños procedentes de diversas áreas geográficas, la mayoría de ellas endémicas para TB, al estratificar el análisis según diferentes rangos de edad, se comprobó que el efecto de la vacuna desaparece a partir de los 3 años desde su administración¹⁹. Dado que en Argentina la vacunación con BCG se aplica a los recién nacidos, consideramos que sería conveniente utilizar el punto de corte ≥ 5 mm sin tener en cuenta el antecedente vacunal. Esto podría ayudar a dirigir los recursos hacia el tratamiento y seguimiento solo de aquellos casos con ITBL demostrada (QP secundaria), demorando 3 meses el inicio de QP en adolescentes asintomáticos con RxT normal y PPD negativa, hasta confirmar el viraje tuberculínico. En cuanto al punto de corte de 5mm, es utilizado en países como México, Brasil, Ecuador, China, algunos de Europa y Estados Unidos con el objetivo de lograr disminuir la tasa anual de TB²⁰⁻²⁶, del mismo modo que se propone evitar tratar con QP a estudiantes sin LTBI diagnosticada (por PPD o quantiferon), más aun teniendo en cuenta la pertenencia a grupos en riesgo de reinfección^{27, 28}.

Conclusión

Se concluye que, en la población estudiada, correspondiente a una zona con incidencia anual de TB de 100/100.000 habitantes, encontramos un 6,1% de ITBL considerando PPD+ ≥ 10 mm, y 19,3% con PPD ≥ 5 mm. El menor punto de corte permite identificar una mayor proporción de pacientes infectados. Fue bajo el nivel de cumplimiento de realización de la segunda PPD y de QP secundaria.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th ed. Geneva: WHO, 2015. [Acceso: 26 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
2. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Organización Mundial de la Salud, WHO/HTM/TB/2015.01
3. Craviotto F, Limongi L. Controversias en el uso del derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) y las nuevas técnicas en la detección in vitro de los niveles de interferón gamma (IGRAs) en un país con alta tasa de infección por tuberculosis. *Rev Am Med Resp* 2012; 2: 44-53.
4. Dorjee K, Topgyal S, Dorjee C, et al. High Prevalence of Active and Latent Tuberculosis in Children and Adolescents in Tibetan Schools in India: The Zero TB Kids Initiative in Tibetan Refugee Children. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(5): 760-8. doi: 10.1093/cid/ciy987.
5. Colino C. Estudio de contactos de tuberculosis en ocho centros escolares del partido de General Pueyrredón de 2000 a 2005. *Revista del Tórax* 2015; 16(27): 7-14.
6. Hernández A, Hernández I, Santos J, et al. Infección tuberculosa latente en grupos seleccionados de población infantil, Guadalajara, México. *Rev Cubana Med Trop*. 2016; 68(2).
7. Álvarez Castillo MC, Cano Escudero S, Taveira Jiménez JA, et al. Microepidemias de tuberculosis en centros escolares. ¿Cómo seleccionar los contactos? *Gac Sanit*. 2007; 21(6): 465-70.
8. Salinas C, Ballaza A, Dieza R, et al. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el QuantiFERON-TB® gold in-tube. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(6): 363-70.
9. Hennessey KA, Schulte JM, Cook L, Collins M, Onorato IM, Valway SE. Tuberculin skin test screening practices among US colleges and universities. *JAMA*. 1998; 280(23): 2008-12. doi: 10.1001/jama.280.23.2008.
10. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9: 61-99.
11. Marais BJ, Gie R, Schaaf H, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literatura from the prechemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8: 392-402.
12. Perez-Velez C, Marais B. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012; 367: 348-61.
13. Donald P, Marais B, Barry C. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet*. 2010; 375:1852-4.
14. Murthy M, Selvam S, Jesuraj N, et al. Two-Step Tuberculin Skin Testing in School-Going Adolescents with Initial 0-4 Millimeter Responses in a High Tuberculosis Prevalence Setting in South India. *PlosOne* 2013; 8(9): e71470.
15. Yuen CM et al. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: A prospective cohort study. *PLoS ONE* 2019;14(5): e0217104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071470>
16. WHO. TB 2006. Stop TB Department and the Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review [monografía en Internet]. WHO; 2007 [citado 19 de mayo de 2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.381_eng.pdf
17. Spyridis N, Spyridis P, Gelesme A, et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-22.
18. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011; 365(23): 2155-66.
19. Piñeiro R, Cilleruelo M, Mellado M. Influencia de la vacunación con BCG en la interpretación de la prueba de tuberculina. *Ann Pediatr Contin*. 2014; 12(2): 74-7.
20. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2018. Disponible en: <http://salud.gob>.
21. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
22. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Cuatro meses de rifampicina o nueve meses de isoniazida para la tuberculosis latente en adultos. *N Engl J Med* 2018; 379: 440-53.
23. AMSE. Tuberculosis. Epidemiología y situación mundial. Asociación de Médicos de Sanidad de Exterior. Información Epidemiológica. 2012.
24. Organización Mundial de la Salud, informe sobre Control mundial de la TB. Incidencia de tuberculosis (por cada 100.000 personas). Grupo Banco Mundial. 2018. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD>
25. Organización Panamericana de la Salud. VII Reunión regional de países de baja incidencia de tuberculosis en las Américas. Santiago de Chile: 4 y 5 de julio de 2016.
26. International Union Against Tuberculosis Committee On Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization*, 1982; 60: 555-64
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. Joint T. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 2000; 55(11): 887-901. doi: 10.1136/thorax.55.11.887.