

# Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos domiciliarios atendidos en un hospital general de la ciudad de Buenos Aires

**Autores:** Joza Karla, Gallego Claudio, Muñoz Luis, Poropat Alejandra, Salomone César

Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero CABA. Servicio de Neumonología

## Resumen

**Introducción:** El estudio de contactos domiciliarios de pacientes con tuberculosis (TB) es una estrategia fundamental para diagnosticar precozmente infección tuberculosa latente (ITBL) e instaurar el tratamiento correspondiente con el objetivo de disminuir la prevalencia de TB en la población.

**Objetivo:** Conocer la incidencia de ITBL en contactos domiciliarios y el grado de cumplimiento en la realización de estudios de catastro y de quimioprofilaxis (QP).

**Materiales y métodos:** Se realizó el análisis retrospectivo de los contactos domiciliarios > 15 años de pacientes con TB atendidos en el Hospital General de Agudos Parmenio Piñero entre enero de 2016 y febrero de 2018. Se les solicitó radiografía de tórax (RxT) y prueba de tuberculina (PPD) tomando como punto de corte positivo  $\geq 10$  mm, repitiéndola a los 3 meses en aquellos con resultado negativo. También se analizaron los datos considerando  $PPD+ \geq 5$  mm. Se estimó cumplimiento de QP si los pacientes tomaban > 80% de la pauta indicada: 3 meses de isoniazida en QP primaria y 6 meses en secundaria.

**Resultados:** De 344 contactos ingresados se diagnosticó TB en 4 (1.2%) a partir de RxT patológica y se excluyeron del estudio. En los 340 restantes con edad promedio de  $35 \pm 16$  años, hubo 154 (45%) hombres, 180 (52%) argentinos y 144 (43%) de nacionalidad boliviana. Cumplieron en realizar la PPD basal 193 (57%), de los cuales 38 (20%) tuvieron  $PPD \geq 10$  mm y 89 (46%)  $\geq 5$  mm. Hubo mayor cumplimiento en mujeres respecto de hombres en la realización de la PPD: 122 de 186 (55%) vs 71 de 154 (45%);  $p = 0,005$ . No hubo diferencia significativa al considerar edad y nacionalidad. Solo cumplieron 33 (21%) pacientes en la realización de la segunda PPD, no encontrándose conversiones para el punto de corte de 10 mm y 3 considerando  $PPD+ \geq 5$  mm. Se indicó QP primaria a 55 pacientes y secundaria a 38. La proporción de cumplimiento fue de 75% y 39% respectivamente sin encontrarse asociación significativa con edad, sexo o nacionalidad. No se reportó ningún evento adverso por isoniazida.

**Conclusión:** En la población estudiada encontramos un 20% de ITBL considerando  $PPD+ \geq 10$  mm y 46% con  $PPD \geq 5$  mm. Fue bajo el nivel de cumplimiento en la realización de PPD (aunque mayor en mujeres) y de QP secundaria.

**Palabras clave:** Tuberculosis latente, Tuberculosis, Prueba de tuberculina, Atención primaria

## Introducción

La 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 calcula que una cuarta parte de la población mundial está infectada por M. tuberculosis. 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 huésped<sup>1</sup>.

La prueba de tuberculina (PPD) se ha utilizado en todo el mundo durante más de un siglo como ayuda en el diagnóstico de la TB tanto latente como activa. Un resultado positivo de la PPD se asocia con un mayor riesgo de TB activa actual o futura. La PPD ha demostrado su eficacia en la detección de TB, siendo una prueba de muy bajo costo. Tiene como limitaciones requerir de una correcta administración por el método de Mantoux (inyección intradérmica) y la necesidad de una segunda visita para su lectura<sup>2</sup>.

La presencia de una induración en la zona de aplicación  $\geq 10$  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  $\geq 5$  mm para la detección precoz de ITBL.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el porcentaje de casos de ITBL en contactos domiciliarios atendidos en un Hospital general, y el grado de cumplimiento terapéutico al indicarse la QP.

## Materiales y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo en los contactos domiciliarios  $> 15$  años, de pacientes con TB atendidos en el Hospital General de Agudos Parmenio Piñero entre enero de 2016 y febrero de 2018. Se consideraron para el trabajo a todos los pacientes convivientes de un caso de TB demostrada, excluyendo aquellos con antecedentes de TB, menores de 15 años y derivados para su seguimiento a otros centros de salud.

El estudio de contactos incluyó la recolección de datos personales como presencia de factores de riesgo (p.ej. VIH u otra enfermedad con compromiso inmunológico, utilización de tratamiento inmunosupresor), sintomatología relacionada a TB y antecedentes de enfermedad tuberculosa, y datos relativos al paciente tuberculoso conviviente (relación vincular con el paciente, localización de la TB, carácter bacilífero, etc.). La mayoría de los casos índices se encontraban en seguimiento en nuestro hospital.

A todos los pacientes se les realizó radiografía de tórax. Para el diagnóstico de infección tuberculosa se realizó el test de Mantoux con 2 UT de tuberculina PPD-RT23. La aplicación de la PPD fue realizada por el personal capacitado del servicio de vacunación del hospital, midiéndola a las 48 horas. Se consideró positiva una induración igual o superior a 10 mm, repitiéndola a los 3 meses en aquellos considerados negativos. Se definió conversión a la segunda PPD  $\geq 10$  mm con aumento  $> 5$  mm respecto de la basal.

Se indicó quimioprofilaxis primaria con isoniazida durante 3 meses en pacientes con edad menor a 35 años. En aquellos con PPD positiva o convertidores se indicó isoniazida por 6 meses. Se definió tratamiento completo con un cumplimiento  $> 80\%$  del esquema terapéutico prescrito.

Se analizó también la incidencia de ITBL considerando un punto de corte de PPD  $\geq 5$  mm, sin tomar conductas terapéuticas al respecto (a excepción de paciente inmunosuprimido o con VIH). Para este punto de corte consideramos conversión al aumento  $> 5$  mm en la segunda PPD.

Se establecieron visitas mensuales de seguimiento, control de laboratorio al mes y luego según criterio clínico. Los pacientes no manifestaron signos y síntomas que indiquen la suspensión del tratamiento.

Todos los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos creada para tal fin y analizados a través de herramientas de estadística descriptiva y Chi cuadrado.

## Resultados

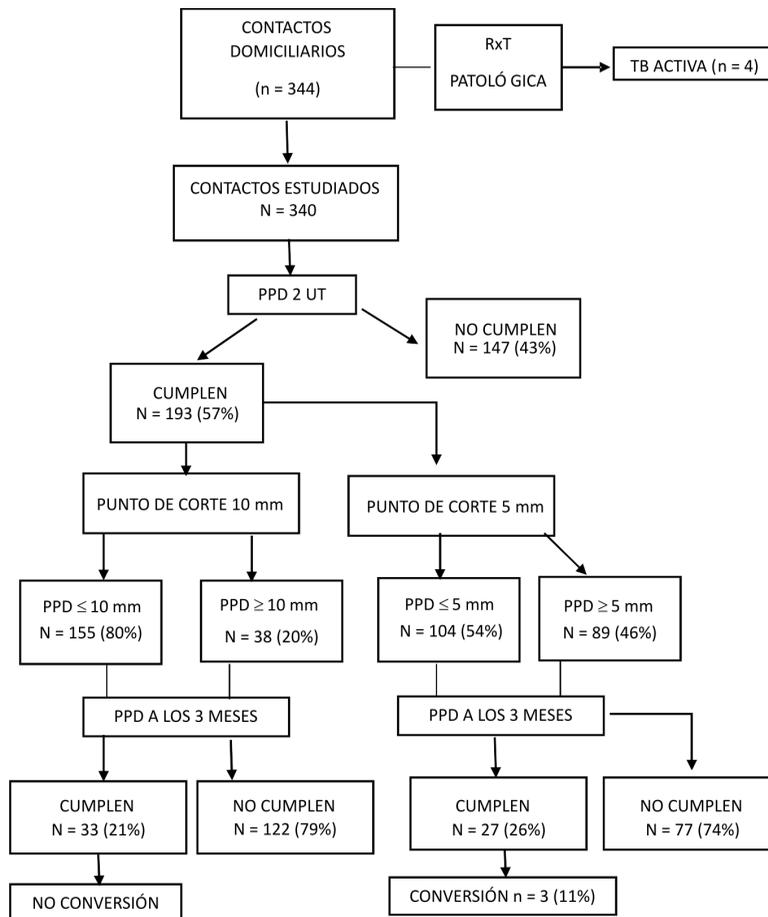
Ingresaron 344 contactos y se diagnosticó TB en 4 (1.2%) a partir de RxT patológica por lo que fueron excluidos del estudio. En los 340 restantes (hombres 154, 45%) con edad promedio de  $35 \pm 16$  años, hubo 180 (52.6%) argentinos, 144 (42.7%) de nacionalidad boliviana y el resto ( $n = 16$ ; 4.7%) incluyó peruanos, paraguayos y colombianos. Los contactos estudiados correspondieron a 127 casos índices (2.7 contactos / caso), la mayoría con TB pulmonar ( $n = 108$ ; 85%), bacilíferos ( $n = 83$ ; 65%) y con lesiones cavitadas en estudios de imágenes ( $n = 70$ ; 55%). Correspondiendo con la descripción anterior, encontramos que la mayoría de los contactos estudiados estuvieron expuestos a TB pulmonar ( $n = 292$ ; 86%), a TB bacilífera ( $n = 227$ ; 67%) y cavitada ( $n = 195$ ; 57%).

De los 340 contactos estudiados, 193 (57%) cumplieron en realizar la PPD basal y 38 (20%) tuvieron

PPD  $\geq 10$  mm. Hubo mayor cumplimiento en mujeres respecto de hombres en la realización de la PPD: 122 de 186 (55%) vs 71 de 154 (45%);  $p = 0,005$ . No hubo diferencia significativa al considerar edad y nacionalidad (**Tabla 1**). Solo 33 de 155 (21%) concurreó a realizar la segunda PPD, no encontrándose conversiones (**Figura 1**).

**TABLA 1.** Cumplimiento en la realización de la PPD según sexo, nacionalidad y edad

	Cumple	No cumple	Valor de p
Sexo			
Hombres	71 (21%)	83 (24%)	0.005
Mujeres	122 (36%)	64 (19%)	
Nacionalidad			
Argentinos	109 (32%)	71 (21%)	0.17
Extranjeros	85 (25%)	75 (22%)	
Edad			
< 35 años	109 (32%)	84 (25%)	0.80
$\geq 35$ años	85 (25%)	62 (18%)	



**Figura 1.** Cumplimiento en la realización de PPD y resultados obtenidos considerando 10 y 5 mm como puntos de corte para diagnosticar infección tuberculosa latente.

No encontramos diferencias significativas en la proporción de contactos con PPD+ al agruparlos según edad, sexo, nacionalidad (**Tabla 2**); ni características del caso índice (baciloscopia positiva, presencia de cavitaciones) (**Tabla 3**).

**TABLA 2.** Comparación de los resultados obtenidos con la PPD en los distintos grupos estudiados

	PPD < 10 mm	PPD ≥ 10 mm	Valor de p	PPD < 5 mm	PPD ≥ 5 mm	Valor de P
Sexo						
Hombres	52	18	0.11	40	30	0.50
Mujeres	103	20		64	59	
Edad						
< 35 años	86	23	0.57	59	50	0.93
≥ 35 años	69	15		45	39	
Nacionalidad						
Argentinos	89	20	0.86	58	50	0.95
Bolivianos	62	13		46	39	

**TABLA 3.** Comparación de los resultados obtenidos con la PPD de los contactos, según las características del caso índice

	PPD < 10 mm	PPD ≥ 10 mm	Valor de p	PPD < 5 mm	PPD ≥ 5 mm	Valor de P
Baciloscopia						
Positiva	108	20	0.44	71	61	0.41
Negativa	47	18		33	28	
Lesiones Pulmonares						
Cavitadas	92	20	0.45	61	51	0.36
No Cavitadas	63	13		43	38	

Al considerar como punto de corte  $\geq 5$  mm para ITBL, encontramos que el porcentaje con PPD+ aumentó a 46% y hubo 3 virajes tuberculínicos: PPD basal = 0 (en todos) y segunda PPD de 7, 7 y 9 mm (**Figura 1**).

Si consideramos solo los contactos domiciliarios de pacientes con TB bacilífera, encontramos 260 casos, de los cuales 153 (59%) cumplieron con la realización de la PPD, los que obtuvieron punto de corte  $\geq 10$  mm fueron 33 (22%). No hay diferencia significativa con el total de casos estudiados en este trabajo que incluyó casos índices con TB extrapulmonar. En este subgrupo el número de contactos con ITBL sube a 50% al considerar PPD  $\geq 5$  mm como punto de corte.

Se indicó quimioprofilaxis primaria a 55 y secundaria a 38 pacientes, completando el tratamiento indicado 41 (75%) y 15 (39%) respectivamente. No se encuentra relación significativa al considerar cumplimiento según la edad, sexo y nacionalidad, los resultados obtenidos del cumplimiento terapéutico con quimioprofilaxis primaria y secundaria se muestran en las **Tablas 4 y 5**, respectivamente.

No se reportó ningún evento adverso por isoniazida.

**TABLA 4.** Comparación del cumplimiento terapéutico de la QP primaria según sexo y nacionalidad

Grupos	Total	Cumple QMPp	No cumple QMPp	Valor de p
Sexo				
Hombres	17	9	8	0.920
Mujeres	22	12	10	
Nacionalidad				
Argentinos	27	20	7	0.383
Extranjeros	30	19	11	

QMPp: Quimioprofilaxis primaria

**TABLA 5.** Comparación del cumplimiento terapéutico de la QP secundaria según sexo, edad y nacionalidad

	Total	Cumple QMPs	No cumple QMPs	Valor de p
Sexo				
Hombres	14	8	6	0.304
Mujeres	18	7	11	
Edad				
< 35 años	21	8	13	0.91
≥ 35 años	15	6	9	
Nacionalidad				
Argentinos	20	8	12	0.942
Extranjeros	17	7	10	

QMPs: Quimioprofilaxis secundaria

## Discusión

En este estudio mostramos la incidencia de ITBL en contactos domiciliarios atendidos en un hospital general de la ciudad de Buenos Aires. El mismo se encuentra relacionado a un área de atención con una población de bajos recursos económicos y con una incidencia de TB de aproximadamente 100 casos cada 100.000 habitantes.

A todos los contactos se les realizó RxT para descartar TB activa y el 57% volvió a la consulta con el resultado de la PPD observándose ITBL en el 20% de los pacientes si consideramos  $PPD \geq 10$  mm y 46% con  $PPD \geq 5$  mm, sin encontrar diferencias significativas al considerar edad, sexo y nacionalidad, tampoco la condición de bacilífero o presencia de cavitaciones pulmonares en el caso índice. Hubo un muy bajo nivel de cumplimiento (21%) en aquellos con PPD negativa basal a quienes se les solicitó repetirla a los 3 meses.

Países con alta incidencia de TB como México, Brasil y Ecuador utilizan el punto de corte de  $PPD+ \geq 5$  mm, con el objetivo de lograr disminuir la tasa anual de TB<sup>4-6</sup>. Algunos países están experimentando un importante descenso en los casos, mientras que están disminuyendo muy lentamente en otros. Brasil y China, por ejemplo, se encuentran entre los países que muestran un descenso amplio y sostenido de casos de tuberculosis en los últimos 20 años<sup>7</sup>. China, en particular, ha hecho un progreso espectacular

en el control de la tuberculosis, la tasa de incidencia registrada en el país en 2017 experimentó una caída del 14,3% con respecto a la de 2012, y un descenso anual cercano al 3%, lo cual es superior a la media mundial, destacando el énfasis puesto tanto a la prevención como al tratamiento<sup>8</sup>. Cabe remarcar que este punto de corte también es utilizado en países de Europa y en Estados Unidos que tienen baja incidencia de TB<sup>9, 10</sup>.

Una de las limitaciones de los estudios de catastro de ITBL es que no existe un método de referencia con la cual determinar la exactitud de las pruebas utilizadas actualmente (PPD, quantiferón). La elección de utilizar un punto de corte más alto (10mm) vuelve a la prueba de tuberculina más específica, usando 5 mm se vuelve más sensible y por lo tanto más útil si lo que buscamos es bajar rápidamente la prevalencia de ITBL en la población. Tomando en cuenta este punto de corte, mencionado como propuesta en el Consenso Argentino de Tuberculosis, se duplicó la proporción de contactos identificados como ITBL en la población que estudiamos<sup>11</sup>.

No encontramos relación entre PPD+ y contacto de caso índice bacilífero o con cavidades como uno esperaría. Probablemente se necesite un número de pacientes mayor para demostrarlo. Por otra parte, al ser una población con alta prevalencia de TB, los contactos estudiados también podrían tener otras fuentes de exposición.

La probabilidad de desarrollar la enfermedad en contactos con diagnóstico de ITBL se estima en 5-10%, con predominio en personas con edades extremas, con deterioro inmunológico y/o inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de TB, lo cual determina la importancia de su abordaje terapéutico (QP secundaria)<sup>3</sup>. En la población estudiada se obtuvo un 39% de cumplimiento, que no difiere del presentado en estudios publicados: 30-60%, la mayoría de los cuales muestran una tasa más cercana al 30% que al 60%<sup>12-15</sup>.

Debido a esto se estudian pautas más cortas, por ejemplo, un ensayo abierto realizado en nueve países, publicado recientemente, revela que el régimen de 4 meses de rifampicina para la prevención de la tuberculosis, se asoció con una mayor tasa de finalización del tratamiento y un mejor perfil de seguridad<sup>6</sup>. Otro estudio que evaluó 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 meses<sup>16</sup>.

Este trabajo no fue diseñado para evaluar las causas asociadas al bajo cumplimiento en la QP. Los factores descriptos en otros estudios incluyen la falta de información con respecto a la enfermedad, la ausencia de síntomas y terapias largas que requieren de controles periódicos. Nosotros observamos un mayor cumplimiento en la realización de la PPD en mujeres, lo cual puede estar asociado a factores como más interés en el cuidado personal y familiar, o disponer de más tiempo para acceder a establecimientos sanitarios con horarios diurnos acotados.

El objetivo de QP primaria es evitar la infección tuberculosa en personas sanas expuestas a un foco contagioso. Cabe destacar que en los contactos con indicación de QP primaria, el 75% cumplió con la pauta indicada. Esto podría deberse a su menor extensión respecto de la QP secundaria (3 vs 6 meses), que solo la cumplieron el 39%.

## Conclusión

Se concluye que en la población estudiada, correspondiente a una zona con incidencia anual de TB de 100/100.000 habitantes, encontramos un 20% de ITBL considerando PPD+  $\geq$  10 mm, y 46% con PPD  $\geq$  5 mm. El menor punto de corte permite identificar una mayor proporción de pacientes infectados. Fue bajo el nivel de cumplimiento de realización de PPD (aunque mayor en mujeres) y de QP secundaria. Optimizar el catastro de contactos y mejorar las pautas de cumplimiento de la quimioprofilaxis permitirá disminuir progresivamente la tasa de incidencia de TB en nuestra población.

## Bibliografía

1. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Organización Mundial de la Salud, WHO/HTM/TB/2015.01
2. 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.
3. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. *MMWR*. December 30, 2005 / 54(RR17); 1-141.
4. 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>.
5. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
6. 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.
7. AMSE. Tuberculosis. Epidemiología y situación mundial. Asociación de Médicos de Sanidad de Exterior. Información Epidemiológica. 2012.
8. 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>
9. 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.
10. 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: (4): 555-64.
11. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9: 61-99.
12. Bay R, González G, Pedrini M, et al. Evaluación del cumplimiento terapéutico en el tratamiento o profilaxis de la tuberculosis. *Lat. Am. J. Pharm.* 2007; 26 (4): 609-13.
13. Blum R, Polish L., Tapy J., Catlin B. and Cohn D. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest*. 1993 Jun; 103(6): 1670-4.
14. ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(7): 853-67.
15. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. *An Sis. Sanit Navar*. 2007; 30 (Supl. 2): 7-19.
16. 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.