

Incidencia longitudinal de la tuberculosis en una cohorte de contactos: factores asociados a la enfermedad

Carlos Salinas^a, Alberto Capelastegui^a, Lander Altube^a, Pedro Pablo España^a, Rosa Díez^a, Mikel Oribe^a, Isabel Urrutia^a y Urko Aguirre^b

^aServicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Galdakao. Bizkaia. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital de Galdakao. Galdakao. Bizkaia. España.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de tuberculosis (TB) en una cohorte de contactos y analizar las variables asociadas a la enfermedad.

MÉTODOS: Se ha efectuado un análisis prospectivo de los estudios de contactos (EC) realizados en un área sanitaria del País Vasco del 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2004. La variable dependiente fue el número de casos de TB detectados entre los contactos. Las variables independientes fueron la edad, el sexo, la prueba de la tuberculina (PT) y el grado de contacto, y en los casos índice, la localización de la TB y la baciloscopia del esputo.

RESULTADOS: De los 5.444 contactos de 596 pacientes con TB que se estudiaron, se encontraron 66 casos secundarios de TB (40 en el momento del EC y 26 en el período posterior), la mayoría de ellos (73%) durante el primer año. El análisis multivariante demostró una relación significativa entre la detección de casos secundarios y las siguientes variables: contacto íntimo (*odds ratio* [OR] = 3,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,75-5,31), baciloscopia positiva (OR = 8,54; IC del 95%, 2,06-35,43), PT de 10 mm o mayor (OR = 10,18; IC del 95%, 4,27-24,26) y edad inferior a 30 años (OR = 3,35; IC del 95%, 1,88-5,98). El modelo predictivo final que se obtuvo utilizando estas 3 variables alcanzó una sensibilidad del 77,4%, una especificidad del 80,3% y un área bajo la curva de 0,83 (IC del 95%, 0,78-0,88).

CONCLUSIONES: El EC es una estrategia válida para la detección de nuevos casos de TB. La intervención profiláctica debería realizarse de forma precoz y dirigirse prioritariamente a los contactos jóvenes de pacientes bacilíferos, utilizando como referencia una PT de 10 mm o mayor.

Palabras clave: Tuberculosis. Estudio de contactos. Factores de riesgo.

Introducción

El estudio de contactos (EC) constituye, después de la identificación y tratamiento de todos los casos de tuberculosis (TB) activa, la segunda prioridad de los progra-

Longitudinal Incidence of Tuberculosis in a Cohort of Contacts: Factors Associated With the Disease

OBJECTIVE: To investigate the incidence of tuberculosis (TB) in a cohort of contacts and to analyze the variables associated with the disease.

METHODS: A prospective analysis was undertaken of all the contact investigations carried out in a health district in the Basque Country in northern Spain between January 1, 1995 and December 31, 2004. The dependent variable was the number of cases of TB detected among the contacts. Independent variables were age, sex, tuberculin skin test result, and the degree of contact. In index cases, additional variables were the site of the disease and smear test result.

RESULTS: Analysis of 5444 contacts of 596 patients with TB yielded 66 secondary cases of TB (40 at the time of the contact investigation and 26 at a later stage); the majority (73%) developed the disease within 12 months. Multivariate analysis revealed a significant relationship between the detection of secondary cases and the following variables: close contact (*odds ratio* [OR], 3.05; 95% confidence interval [CI], 1.75-5.31), positive smear test (OR, 8.54; 95% CI, 2.06-35.43), induration of 10 mm or larger (OR, 10.18; 95% CI, 4.27-24.26), and age under 30 years (OR, 3.35; 95% CI, 1.88-5.98). The final predictive model constructed on the basis of these 3 variables had a sensitivity of 77.4%, a specificity of 80.3%, and an area under the curve of 0.83 (95% CI, 0.78-0.88).

CONCLUSIONS: The contact investigation is a valid strategy for the detection of new cases of TB. Prophylactic treatment should be implemented at an early stage and priority should be given to young contacts of smear positive patients using an induration size of 10 mm or more as a reference.

Key words: Tuberculosis. Contact investigation. Risk factors.

mas de prevención y control de la TB en los países con recursos suficientes¹. Su potencial reside en la capacidad demostrada para el diagnóstico precoz de casos secundarios entre los contactos de pacientes con TB² y en la posibilidad de evitar nuevos casos mediante el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TILT)³. Cuando el EC se optimiza, resulta, a pesar de sus limitaciones^{4,5}, una intervención sanitaria coste-efectiva^{6,7}, además de ser determinante en la futura erradicación de esta enfermedad^{8,9}. Sin embargo, hay discrepancias entre los di-

Correspondencia: Dr. C. Salinas.
Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao.
B.º Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Bizkaia. España.
Correo electrónico: csalinas@hgda.osakidetza.net

Recibido: 6-6-2006; aceptado para su publicación: 12-9-2006.

versos autores e instituciones acerca de determinados aspectos operativos que afectan a cuestiones fundamentales relacionadas con la identificación de los colectivos de riesgo susceptibles del EC, la definición del punto de corte en la prueba de la tuberculina (PT) y, por último, los procedimientos para el EC y las indicaciones del TILT y sus límites, más amplios en EE.UU. y más restrictivos en Europa¹⁰. En este sentido, cada comunidad debería adaptar su estrategia a la realidad sociosanitaria y a la situación epidemiológica de su país^{11,12}.

En el País Vasco (norte de España), la estrategia del EC se basa, fundamentalmente, en el modelo auspiciado en EE.UU. por los Centers of Disease Control y la American Thoracic Society, a pesar de ser un país con una situación epidemiológica de la TB sensiblemente diferente de la nuestra^{12,13}. A partir de 1995 y tras unos años de rodaje, se consolida en la Comarca Interior de Bizkaia (País Vasco) y en el conjunto de la provincia un operativo para el control y la prevención de la TB, siendo el EC uno de sus pilares básicos. Desde su puesta en marcha la tasa de incidencia de TB en la Comarca Interior de Bizkaia pasó de 42 a 20 casos por 100.000 habitantes¹⁴.

Los objetivos de este estudio han sido conocer la incidencia de casos de TB en una cohorte de contactos durante 10 años, analizar las variables asociadas al diagnóstico de la enfermedad entre los contactos y evaluar la efectividad de las pautas vigentes en los EC.

Métodos

En este trabajo prospectivo se han analizado los resultados de los EC realizados durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2004 en la Comarca Interior de Bizkaia, provincia que está dividida en 3 comarcas sanitarias. En la comarca objeto de nuestro estudio, que tiene una población de 300.000 habitantes, el operativo implantado para los EC está integrado en el sector público y depende del personal médico y sanitario, fundamentalmente especialistas en neumología que desarrollan su trabajo en el hospital de referencia y en 5 ambulatorios que prestan cobertura sanitaria a toda la población del área geográfica objeto del estudio. Cada comarca sanitaria de la provincia de Bizkaia cuenta con un "gestor de casos", entre cuyas funciones se cuentan la localización de los pacientes con diagnóstico de TB (casos índice) y la identificación de los participantes en el EC. Para la localización de casos se utiliza el registro de las enfermedades de declaración obligatoria y se efectúa una búsqueda activa de casos mediante el rastreo semanal de diversas fuentes de información (laboratorios de microbiología y anatomía patológica, servicio de farmacia y registros de urgencias y altas hospitalarias de los hospitales de Bizkaia). La selección de los contactos y la sistemática del estudio se llevaron a cabo conforme a los criterios establecidos en el programa de prevención y control de la TB del Departamento de Sanidad del gobierno vasco¹².

Se analizaron los casos secundarios (definidos como los casos de TB diagnosticados entre los contactos) que se detectaron en el momento del EC y en un período de seguimiento comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 2004. La identificación de casos durante el período de seguimiento se realizó mediante la confrontación de la base de datos del EC y el registro de casos de TB en la comarca. Ante la detección de un caso secundario con baciloscopia positiva de un caso índice con baciloscopia negativa, se consideró verdadero caso índice al caso secundario (esta reclasificación se produjo en 3

ocasiones). La tasa de incidencia anual se calculó con el siguiente cociente: número de casos/número de contactos expuestos por año y por 100.000 habitantes.

A partir de la información proporcionada por los casos índice y sus allegados se elaboró un censo con los contactos íntimos y asiduos de los pacientes bacilíferos, con los contactos íntimos de pacientes no bacilíferos y con los contactos de los casos secundarios; se incluyeron también otros contactos, ya fuera a petición propia o por decisión de un facultativo, aunque no cumplieren con los criterios establecidos. A todos ellos se les realizó el EC.

La definición de contacto íntimo cambió durante el período de estudio. Durante los primeros 6 años se entendió como tal la persona residente en el mismo domicilio que el caso índice. A partir de mayo de 2001 se consideró contacto íntimo a la persona residente en el mismo domicilio que el caso índice o a la que, sin convivir con éste, mantenía un contacto íntimo con él durante más de 6 h diarias. La definición de contacto asiduo no se modificó durante el período del estudio: persona que mantiene un trato diario con el caso índice en ambientes cerrados (p. ej., despachos, aulas, habitaciones, etc.) durante al menos 6 h.

El EC consistió en la realización de la PT (con 2 U de derivado proteico purificado RT-23, mediante la intradermorreacción de Mantoux) a todos los contactos, así como de una radiografía de tórax a los contactos íntimos, independientemente de su reacción tuberculínica, y a los contactos no íntimos con una PT mayor de 4 mm. La radiografía de tórax se realizó directamente (sin PT previa) en los contactos que comunicaron haber tenido una PT positiva y/o antecedentes de TB. La PT se repitió al cabo de 2 meses en los contactos de pacientes bacilíferos cuya PT inicial fue menor de 5 mm. Asimismo, en los contactos mayores de 44 años con una PT menor de 5 mm se verificó un posible efecto empuje en el plazo de 7-10 días. La aplicación y la lectura de la PT corrieron a cargo de enfermeras especialistas de neumología, con gran experiencia, previamente adiestradas y contrastadas.

A los pacientes con TB detectados entre los contactos estudiados y a sus propios contactos se les realizó una encuesta epidemiológica en la que se recogieron las variables del estudio. Como variable dependiente se consideró la detección de casos secundarios. Las variables independientes analizadas en el grupo de los contactos fueron la edad, el sexo y su grado de intimidad con el caso índice. Las variables independientes analizadas en el grupo de los casos índice fueron la edad, el sexo, la localización de la TB y el estado bacteriológico del esputo o de otra muestra respiratoria.

Análisis estadístico

Se emplearon frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar para el análisis descriptivo. Para la comparación de variables categóricas se utilizaron la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher.

Para determinar un modelo predictivo de pacientes con TB, en primer lugar se utilizaron modelos de regresión logística univariantes. Las variables independientes fueron la edad del contacto, la PT, el grado de intimidad, la baciloscopia y los diferentes grupos de riesgo creados a partir de la combinación de estas 2 últimas. Por último, se realizó un modelo multivariante mediante el procedimiento por pasos (*stepwise*), analizando además el área bajo la curva de eficacia diagnóstica. Se efectuó el mismo análisis con contactos no tratados de la infección tuberculosa latente.

Para determinar las diferencias entre las tasas de incidencia de casos ajustadas por años de diagnóstico se utilizó el análisis de regresión de Poisson. La variable dependiente fue la tasa de incidencia acumulada de casos de TB (por 100.000 habitantes), mientras que la independiente fue el año de diagnóstico, considerando el segundo año como referencia.

El valor de p escogido para la significación estadística es de 0,05. Todos los análisis se realizaron con el programa SAS para Windows versión 8.02 y Stata 8.

Resultados

Durante el período del estudio se notificaron 835 casos índice en la Comarca Interior. De ellos, 695 (83%) se confirmaron bacteriológicamente por cultivo. Se realizó un EC en 596 casos índice, que representaron el 71% del total, el 86% de los casos de TB pulmonar y el 92% de los pacientes bacilíferos. En la tabla I se comparan las características del grupo de casos índice y del grupo de casos secundarios. Los casos secundarios se dieron en personas más jóvenes ($p < 0,01$) y tuvieron un porcentaje menor de formas bacilíferas ($p < 0,04$).

Sobre un total de 4.465 candidatos (se incluyeron los contactos íntimos y asiduos de pacientes bacilíferos, y los contactos íntimos de pacientes no bacilíferos) para realizar un EC, el número final de participantes en el estudio fue de 4.356 (98%). Los 109 restantes declinaron su participación, aunque se incluyó en el análisis la información disponible relativa a las variables edad, sexo, grado de contacto con el caso índice y baciloscopia de éste. Se estudió asimismo a otros 1.088 contactos que no cumplían los criterios establecidos por la normativa¹², de los cuales el 43% fueron contactos de pacientes con TB extrapulmonar, el 37% contactos no íntimos de pacientes con TB no bacilífera y cultivo positivo, y el 20%

contactos de pacientes con TB pulmonar no confirmada bacteriológicamente. En total se estudió a 5.444 contactos, con un promedio de 9,1 contactos por caso índice (tabla II).

La edad media \pm desviación estándar de los contactos en general fue de $34,8 \pm 18,7$ años, predominando los menores de 45 años (72%). El 54% de los contactos eran varones, el 78% estuvo expuesto a un caso bacilífero y el 21% fueron contactos íntimos. Al 90% de los contactos se les realizó la PT, prueba que se repitió al cabo de 2 meses al 46,3% de los contactos de pacientes bacilíferos. Se indicó el TILT a 901 contactos y lo completaron 647 (72%).

En total se detectaron 66 casos secundarios de TB: 40 en el EC inicial y otros 26 en el período posterior. La mayoría de ellos enfermó durante el primer año (tasa de 864,0 casos por 100.000 habitantes), con diferencias significativas respecto a los casos detectados en años posteriores (riesgo relativo de 9,52; intervalo confianza [IC] del 95%, 3,79-23,90) (tabla III).

En la tabla IV se muestran las diferencias observadas entre los casos de TB detectados en el momento del EC y los detectados posteriormente. Se comprobó que los casos secundarios detectados entre los contactos de pacientes bacilíferos y entre aquéllos con una PT de 10 mm o mayor fueron diagnosticados mayoritariamente en el momento del EC ($p = 0,03$ y $p = 0,02$, respectivamente). Por otra parte, el 52,3% (19/36 casos detectados) de los contactos con una edad de 15 a 29 años que enfermaron lo hicieron después del EC inicial, en contraste con el 23,3% (7/30 casos detectados) de los contactos con edades de 0 a 14 años o mayores de 29 años.

En la tabla V se muestra el análisis univariante de los factores asociados al diagnóstico de TB entre los contactos. La prevalencia de casos fue significativamente mayor en los contactos con edades comprendidas entre los 15 y los 29 años (*odds ratio* [OR] = 3,39; IC del 95%, 1,04-11,07) y en los menores de 45 años (OR = 2,21; IC del 95%, 1,12-4,32). Se encontró un mayor número de pacientes entre los contactos con una PT de 10 mm o mayor (OR = 9,73; IC del 95%, 4,15-22,80) y entre los contactos íntimos de un caso índice con baciloscopia

TABLA I
Comparación de las características de los casos índice y los casos secundarios de tuberculosis

	Casos índice	Casos secundarios	p
N.º de casos	835	66	
Varones	61%	53%	0,20
Edad media (años) \pm DE	47,07 \pm 21,07	30,6 \pm 15,17	< 0,01
Formas pulmonares	68%	80,3%	0,04
Bacilíferos	40,8%	28%	< 0,04
Infección VIH	8%	8,7%	0,75

DE: desviación estándar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA II
Análisis descriptivo de las características de los contactos identificados durante el período de estudio: pacientes con tuberculosis detectados, tipo de tuberculosis del caso índice y grado de convivencia del contacto

Tipo de tuberculosis	Casos índices	Grado de convivencia	Contactos estudiados				Contactos no estudiados	
			N	Contactos/casos índice*	Tuberculosis detectadas		N	Tuberculosis detectadas
					EC	Posterior		
Pulmonar Baciloscopia positiva	332	Íntimo	1.018	3,1	26	8	24	1
		No íntimo	2.973	9,0	14	11	65	3
Cultivo positivo	132	Íntimo	365	2,8	0	1	20	1
		No íntimo	403	3,1	0	1	0	0
Cultivo negativo	37	Íntimo	73	2,0	0	0	0	0
		No íntimo	194	5,2	0	0	0	0
Extrapulmonar	95	Íntimo	263	2,8	0	0	0	0
		No íntimo	155	1,6	0	0	0	0
Total	596		5.444	9,1	40	21	109	5

EC: estudio de contactos.

*Cifra que resulta de dividir el número de contactos por el número de casos índice.

TABLA III
Incidencia anual de casos de tuberculosis durante los 10 años siguientes al estudio inicial de contactos

Año	N.º de casos	Tasa*	RR (IC del 95%)
1.º	48	864,0	9,52 (3,79-23,90)
2.º	5	90,0	Referencia
3.º	2	36,0	0,40 (0,08-2,06)
4.º	3	54,0	0,60 (0,14-2,51)
5.º	3	54,1	0,60 (0,14-2,51)
6.º	1	18,1	0,20 (0,02-1,71)
7.º	1	18,1	0,20 (0,02-1,71)
8.º	1	18,2	0,20 (0,02-1,71)
9.º	2	36,4	0,40 (0,08-2,06)
10.º	0	—	—
Total	66	118,8	

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.
*Por 10⁵ habitantes.

TABLA IV
Factores asociados al riesgo de enfermar de tuberculosis que tienen los contactos: comparación entre los factores de los casos detectados en el estudio de contactos y de los casos detectados posteriormente

Factores asociados	Casos detectados		p
	Estudio de contactos (n = 40)	Después (n = 26)	
Sexo			0,45
Varón	22 (55)	17 (65,38)	
Mujer	18 (45)	9 (34,62)	
Edad (años)			0,15
0-14	4 (10)	1 (3,85)	
15-29	17 (42,50)	19 (73,08)	
30-44	11 (27,50)	4 (15,38)	
45-59	5 (12,50)	2 (7,69)	
> 59	3 (7,50)	0 (0)	
Baciloscopia			0,03
Positiva	40 (100)	23 (11,54)	
Negativa	0 (0)	3 (88,46)	
Contacto íntimo			0,08
Sí	26 (65)	11 (42,31)	
No	14 (35)	15 (57,69)	
Grupos de riesgo			0,03
Baciloscopia positiva y contacto íntimo	26 (65)	9 (34,62)	
Baciloscopia negativa y contacto íntimo	0 (0)	2 (7,69)	
Baciloscopia positiva y contacto no íntimo	14 (35)	14 (53,85)	
Baciloscopia negativa y contacto no íntimo	0 (0)	1 (3,85)	
Prueba de la tuberculina (mm diámetro)*			0,02
< 10	1 (3,03)	5 (25)	
≥ 10	32 (96,97)	15 (75)	

Los datos figuran como número (porcentaje).
*De un total de 66 casos detectados, sólo se realizó la prueba de tuberculina a 53.

positiva (OR = 26,76; IC del 95%, 3,65-195,78). No se hallaron casos secundarios entre los contactos expuestos a pacientes con TB no respiratoria.

El análisis multivariante (tabla VI) demostró asociaciones estadísticamente significativas entre el diagnóstico de TB en los contactos y las siguientes variables: contacto íntimo (OR = 3,05; IC del 95%, 1,75-5,31);

baciloscopia positiva (OR = 8,54; IC del 95%, 2,06-35,43); PT de 10 mm o más (OR = 10,18; IC del 95%, 4,27-24,26), y edad inferior a 30 años (OR = 3,35; IC del 95%, 1,88-5,98). El modelo predictivo final que se obtuvo utilizando estas 4 variables alcanzó una sensibilidad del 77,4%, una especificidad del 80,3% y un área bajo la curva de eficacia diagnóstica de 0,83 (IC del 95%, 0,78-0,88).

Como se observa en la tabla VII, al excluir del análisis multivariante a los contactos que completaron el TILT los factores asociados a enfermar de TB fueron muy similares; sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa con una edad en los contactos inferior a 45 años (OR = 4,12; IC del 95%, 1,91-8,89).

Discusión

Nuestro estudio identifica los factores de riesgo asociados a enfermar de TB que tienen los contactos de los pacientes diagnosticados de TB: contacto íntimo, caso índice bacilífero, diámetro en la PT de 10 mm o más y edad menor de 30 años. Estos factores de riesgo se mantienen si excluimos del análisis a los contactos que completaron el TILT. Sin embargo, la edad de referencia pasa a ser menor de 45 años. Asimismo, nuestros resultados respaldan la validez de los EC y confirman que el riesgo que tienen los contactos de contraer la TB es más importante en los 2 primeros años.

La importancia de este trabajo estriba en su originalidad, al tratarse de un estudio longitudinal y de base poblacional, con un período de seguimiento muy largo, realizado en una cohorte numerosa de contactos y de cuyos resultados se extraen conclusiones prácticas que podrían contribuir a mejorar los EC. También consideramos que el método utilizado para la detección de casos secundarios, consistente en la confrontación de los registros de los casos de TB con los registros de los contactos, podría constituir un instrumento sencillo y válido para la evaluación de los programas de control de la TB y para la investigación de la transmisión de la enfermedad.

Nuestro estudio demuestra una relación significativa entre la edad del contacto y el riesgo de contraer la TB, siendo éste mayor en los menores de 45 años y en especial en el segmento de edad comprendido entre 15 y 29 años. En este último grupo de edad, el 52,3% de los casos enfermó durante el período posterior al EC inicial, en comparación con el 23,3% del resto de los grupos etarios. Esta diferencia podría deberse a las oportunidades perdidas en el TILT. Consideramos este dato especialmente relevante si tenemos en cuenta que el 65% de los pacientes de ese grupo de edad rechazó o abandonó el TILT y el 35% restante declinó el estudio o no se les indicó el TILT porque eran mayores de 25 años (datos propios no publicados).

La incidencia de la enfermedad en menores de 15 años fue inferior a la esperada, hecho que podría deberse a un posible impacto del TILT, que tuvo un buen cumplimiento en esta edad, y al efecto protector de la vacuna antituberculosa^{15,16}, cuya cobertura es muy alta en la provincia de Bizkaia, donde se vacuna al 90% de los recién nacidos.

TABLA V
Análisis univariantes de los factores asociados al diagnóstico de enfermedad tuberculosa entre los contactos

Factores asociados	N.º total de contactos (n = 5.553)	Enfermos detectados (n = 66)	OR (IC del 95%)	p
Sexo				0,45
Varón	3.028	39 (59,09)	1,21 (0,74-19,80)	
Mujer	2.525	27 (40,91)	Referencia	
Baciloscopia				< 0,001
Positiva	4.075	63 (95,45)	Referencia	
Negativa	1.478	3 (4,55)	0,13 (0,04-0,41)	
Contacto íntimo				< 0,001
Sí	1.748	37 (56,06)	Referencia	
No	3.805	29 (43,94)	0,36 (0,22-0,58)	
Grupos de riesgo				< 0,001
Baciloscopia positiva y contacto íntimo	1.038	35 (53,03)	26,76 (3,65-195,78)	
Baciloscopia negativa y contacto íntimo	710	2 (3,03)	2,17 (0,20-23,94)	
Baciloscopia positiva y contacto no íntimo	3.037	28 (42,42)	7,14 (0,97-52,54)	
Baciloscopia negativa y contacto no íntimo	768	1 (1,52)	Referencia	
Prueba de la tuberculina (mm diámetro)*				< 0,001
< 5	2.269	4 (7,55)	Referencia	
5-9	473	2 (3,77)	2,4 (0,44-13,17)	
10-14	774	5 (9,43)	3,6 (0,99-13,75)	
≥ 15	1.475	42 (79,25)	16,6 (5,94-46,38)	
Prueba de la tuberculina (mm diámetro)*				< 0,001
< 10	2.742	6 (11,32)	Referencia	
≥ 10	2.249	47 (88,68)	9,73 (4,15-22,80)	
Edad del contacto (años)				0,07
0-14	522	5 (7,58)	1,88 (0,44-7,91)	
15-29	2.098	36 (54,55)	3,39 (1,04-11,07)	
30-44	1.373	15 (22,73)	2,15 (0,62-7,45)	
45-59	973	7 (10,61)	1,41 (0,36-5,47)	
> 60	587	3 (4,55)	Referencia	
Edad del contacto (años)				0,02
0-29	2.620	41 (62,12)	1,85 (1,12-3,05)	
≥ 30	2.933	25 (37,88)	Referencia	
Edad del contacto (años)				0,02
< 45	3.993	56 (84,85)	2,21 (1,12-4,32)	
≥ 45	1.560	10 (15,15)	Referencia	

Los datos figuran como número (porcentaje), salvo que se indique otra cosa.
IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

*Del total de contactos (n = 5.553), no se realizó la prueba de la tuberculina a 562 (10,1%).

Otra variable significativamente relacionada con la aparición de casos secundarios fue tener un diámetro de la PT de 10 o mayor. Asimismo, el riesgo de enfermar fue progresivamente superior al aumentar el diámetro de la PT, lo que refuerza la hipótesis de que, cuanto ma-

yor sea el diámetro de la PT, más probable es que la infección sea causada por *Mycobacterium tuberculosis*¹⁷.

En nuestro estudio tan sólo pudimos detectar un caso que enfermó de TB con una PT menor de 10 mm en el momento del EC inicial, lo que cuestionaría la realiza-

TABLA VI
Análisis multivariante de los factores asociados con el diagnóstico de enfermedad tuberculosa entre los contactos

Factores asociados	OR (IC del 95%)	p
Contacto íntimo		< 0,001
Sí	3,05 (1,75-5,31)	
No	Referencia	
Baciloscopia		0,003
Positiva	8,54 (2,06-35,43)	
Negativa	Referencia	
Prueba de la tuberculina (mm diámetro)		< 0,001
< 10	Referencia	
≥ 10	10,18 (4,27-24,26)	
Edad contacto (años)		< 0,001
0-29	3,35 (1,88-5,98)	
≥ 30	Referencia	

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

TABLA VII
Análisis multivariante de los factores asociados a enfermar de tuberculosis entre los contactos no tratados de infección tuberculosa latente

Factores asociados	OR (IC del 95%)	p
Contacto íntimo		< 0,001
Sí	3,93 (2,08-7,41)	
No	Referencia	
Baciloscopia		0,005
Positiva	17,39 (2,36-127,97)	
Negativa	Referencia	
Prueba de la tuberculina (mm diámetro)		< 0,001
< 10	Referencia	
≥ 10	15,46 (5,98-39,98)	
Edad contacto (años)		< 0,001
0-45	4,12 (1,91-8,89)	
> 45	Referencia	

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ción sistemática de una radiografía de tórax en el EC de estos casos. Estos datos difieren de los obtenidos por otros autores, quienes encontraron un número considerable de nuevos casos asintomáticos con una PT inicial negativa, en los que la radiografía de tórax fue la prueba que permitió establecer el diagnóstico¹⁸. Además, pudimos detectar 5 casos con una PT inferior a 10 mm que enfermaron de TB en el período posterior al estudio inicial. De ellos, 4 fueron contactos no convivientes de caso índice bacilífero que enfermaron con un retraso medio de 47,6 meses (límites: 30-67). Dado el período transcurrido entre el EC y la enfermedad, consideramos muy improbable que el contacto inicialmente imputado sea el causante de su contagio. El quinto caso fue un joven que convivía con un paciente bacilífero, que completó un tratamiento preventivo de 6 meses y enfermó 3 años después.

La propuesta que se deduce de nuestro estudio, esto es, establecer un nuevo punto de corte (≥ 10 de diámetro) en la PT, tiene especial relevancia en regiones como la nuestra, donde la alta presencia de micobacterias ambientales y la vacunación antituberculosa podrían interferir en la interpretación de la PT¹⁹⁻²¹. Asimismo, la propuesta es coherente con los resultados que obtuvimos en un estudio previo²², y también con los resultados de un estudio epidemiológico sobre la infección tuberculosa realizado en la provincia de Bizkaia con una muestra de 7.500 escolares de 7 años de edad²³.

También hemos podido demostrar que la baciloscopia positiva en el caso índice guarda una relación significativa con la aparición de casos secundarios. De hecho, sólo se detectaron 3 casos de TB (4,5%) entre los contactos de pacientes no bacilíferos, que fueron diagnosticados entre los 3 y los 10 años posteriores a su EC. Dado el período transcurrido, parece razonable pensar que el auténtico causante del contagio no fuese el caso índice imputado inicialmente, sino una nueva exposición no conocida o una reactivación independiente del contacto inicial. Esta hipótesis está respaldada por trabajos como el de Behr et al²⁴, donde se analizó a 11.200 contactos utilizando técnicas moleculares (en San Francisco, California) y se demostró que en el 30% de los casos secundarios las cepas fueron diferentes de las del caso índice al que estaban vinculados según el EC convencional.

Aunque hay estudios que mantienen que incluso los pacientes con baciloscopia negativa podrían contagiar a una alta proporción de contactos^{18,25}, nuestros resultados, en consonancia con los de otros autores^{16,26}, cuestionan la infecciosidad de los pacientes con baciloscopia negativa, lo cual implicaría a efectos prácticos la exclusión del EC de los contactos de pacientes no bacilíferos. Estas discrepancias entre los estudios mencionados pueden atribuirse a diferencias metodológicas como la definición de caso índice o el diagnóstico de un caso no bacilífero con una sola muestra de esputo.

Nuestros resultados también coinciden con los de estudios previos^{27,28} al confirmar que el riesgo de enfermar que tienen los contactos no tratados es más elevado durante los primeros 2 años. En el curso del primer y segundo años contrajo la enfermedad un mayor número

de contactos, con una tasa de incidencia de 864/100.000 y 90/100.000, respectivamente. A partir del segundo año la incidencia se redujo de forma significativa, y hacia el sexto año se alcanzaron tasas similares a las de la población general.

Por último, hemos podido acreditar la validez del EC, no sólo por el elevado número de casos secundarios detectados, sino también por la precocidad en su diagnóstico. Aunque la prevalencia global de casos de TB detectados entre los contactos fue del 1,1% (n = 66), el porcentaje de casos de TB diagnosticados durante el estudio inicial (0,8%; n = 40) –la incidencia anual de TB en la población de Bizkaia oscila entre el 0,02 y el 0,04%– fue inferior al observado en otros estudios realizados en España, cuyos porcentajes llegaron hasta el 6% de nuevos casos en el EC^{18,29-31}. Estas diferencias indican una rentabilidad menor de nuestros EC, que se explicaría por el gran número de contactos estudiados (9,1 personas por cada caso índice), muchos de ellos sin ajustarse a los criterios establecidos. En todo caso, nuestro estudio respalda la validez de los criterios para EC actualmente vigentes ante la nula rentabilidad del EC en la población de bajo riesgo.

El estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no se utilizaron técnicas genéticas para identificar las cepas de los casos índice y de los casos secundarios, por lo que no puede asegurarse la vinculación existente entre ambas. En todo caso, si excluyésemos del análisis los casos con mayor probabilidad de no estar vinculados al caso índice, los resultados saldrían reforzados. En segundo lugar, los registros de contactos y casos de TB utilizados pertenecían a la Comarca Interior de Bizkaia, lo que en principio impediría la captación de posibles casos desplazados a otros territorios. Sin embargo, considerando el bajo índice de movimiento de la población existente en nuestra comunidad –tasa de emigración de 10 personas por 1.000 habitantes en la provincia de Bizkaia durante el año 2004^{31,32}, no consideramos probable que este factor haya podido influir en los resultados.

Podemos concluir afirmando que el EC sigue siendo una estrategia eficaz para la identificación de nuevos casos y permite hacer un diagnóstico más precoz de la enfermedad, lo que evita su evolución a formas más graves y contagiantes. El mayor riesgo de enfermar de los contactos se produce durante los primeros meses, de manera que la intervención profiláctica debe hacerse lo antes posible, dando prioridad a los contactos de pacientes respiratorios bacilíferos y a los menores de 45 años de edad. Nuestros resultados también indican que utilizar como referencia un diámetro de la PT de 10 mm o más tiene mayor poder discriminatorio que los valores inferiores a 5 mm y que, dada su elevada sensibilidad, no sería necesaria la radiografía de tórax sistemática en el estudio inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep. 1995;44(RR-11):1-16.

SALINAS C ET AL. INCIDENCIA LONGITUDINAL DE LA TUBERCULOSIS EN UNA COHORTE DE CONTACTOS:
FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD

2. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1975;50:90-106.
3. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:485-91.
4. Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, Mordasini C, Weiss S, Maurer AM, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet*. 1993;342:817-8.
5. Lambregts-Van Weezenbeek CS, Sebek MM, Van Gerven PJ, De Vries G, Verver S, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:S463-S70.
6. Solsona J, Caylà JA, Verdú E, Estrada MP, García S, Roca D, et al. Cooperative Group for Contact Study of Tuberculosis Patients in Ciutat Vella. Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an inner city district. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:724-31.
7. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2079-86.
8. Ziv E, Daley CL, Blower SM. Early therapy for latent tuberculosis infection. *Am J Epidemiol*. 2001;153:381-5.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Council for the Elimination of tuberculosis. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a reviewed commitment. *MMWR*. 1999;48(RR-9):1-13.
10. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)*. 2001;116:223-9.
11. Grupo de Estudios de Contactos de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:151-6.
12. Grupo de trabajo de tuberculosis. Documento de consenso. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Vitoria: Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; 2001.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis morbidity-United States, 1992-2002. *MMWR*. 2003;52:217-22.
14. Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia. Memoria anual. Bilbao: Subdirección de Salud Pública. Dirección Territorial de Sanidad de Bizkaia; 2004.
15. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest*. 1984;78:317-29.
16. Rubilar M, Brochwicz-Lewinski MJ, Anderson M, Leitch AG. The outcome of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh, Scotland 1982-1991. *Respir Med*. 1995;89:113-20.
17. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected: dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1334-9.
18. Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, Martín N, De Graia J. Estudio del contagio en 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:361-5.
19. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:621-5.
20. Palmer CE, Long MW. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1966;94:553-68.
21. Miret Cuadras P, Pina Gutiérrez JM. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:421-4.
22. Altube L, Salinas C, Díez R, Arribieta I, Capelastegui A. ¿Es necesario cambiar el punto de corte de la PPD? *Arch Bronconeumol*. 2005;41:190-1.
23. Villate J, Ibáñez B, Cabriada V, Pijoan JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and *Mycobacterium avium* infection data using mixture models. *BMC Public Health*. 2006;6:240.
24. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schecter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:465-9.
25. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de León A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999;353:444-9.
26. Liippo KK, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:235-6.
27. Teale C, Cundall DB, Pearson SB. Time of development of tuberculosis in contacts. *Respir Med*. 1991;85:475-7.
28. Macintyre CR, Plant AJ. Preventability of incident cases of tuberculosis in recently exposed contacts. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:56-61.
29. Alseda M, Godoy P. Factores asociados a la infección tuberculosa latente en los contactos de pacientes afectados. *Gac Sanit*. 2004;18:101-7.
30. Hortonedá M, Saiz C, Alfonso JI, Cortina P, González JI, Sabater A. Prevention and early detection of tuberculosis. *Eur J Epidemiol*. 1996;12:413-9.
31. Martínez Sanchos A, Calpe Calpe JL, Llavador Ros G, Ena Muñoz J, Calpe Armero A. Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniazida: eficacia de un programa de control, 1997-2002. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:27-33.
32. Eustat (Instituto Vasco de Estadística). Estadística de movimientos migratorios. 2004. Disponible en: www.eustat.es/elem/ele0003300/not0003337_c.pdf