

Microepidemias de tuberculosis en 5 brotes escolares: importancia de la tipificación genética de las cepas en su evaluación e interpretación

Pedro Jorge Marcos Rodríguez^a, Daniel Díaz-Cabanela^a, María Isabel Ursua Díaz^b,
María Fernández-Albalat Ruiz^b y Héctor Vereá Hernando^a

^aServicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bServicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

OBJETIVO: El propósito del presente estudio ha sido describir 5 microepidemias de tuberculosis en centros escolares, establecer los factores de riesgo relacionados con su aparición, valorar la predicción de infección mediante la estrategia de círculos concéntricos y analizar la utilidad de la tipificación genética de cepa en su interpretación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se presenta el estudio de 5 brotes de tuberculosis, y su estudio convencional de contactos, ocurridos en 2 guarderías y 2 institutos de enseñanza media entre 1998 y 2005. Los contactos se estratificaron según el grado de convivencia siguiendo el sistema de círculos concéntricos. Se identificaron los perfiles genéticos (RFLP –polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción–IS6110) de las cepas disponibles y se cotejaron los resultados con el estudio de contactos para interpretar la transmisión de la infección.

RESULTADOS: Analizamos 5 brotes. En el primero estudiamos a 85 contactos; en el segundo, a 519; en el tercero, a 116; en el cuarto, a 655, y 102 en el quinto. La prevalencia de infección fue del 31, el 29, el 66, el 37,6 y el 32%, respectivamente. Se detectaron casos secundarios de enfermedad activa: 9 en el primero, 16 en el segundo, 5 en el tercero, 6 en el cuarto y 13 en el quinto. El análisis mediante RFLP identificó la coincidencia genética de todas las cepas en 3 brotes, y en el cuarto evidenció la existencia de al menos 2 cepas implicadas en su desarrollo. En los brotes 2, 3 y 5 encontramos una asociación importante entre el grado de convivencia y las probabilidades de infectarse ($p < 0,05$). En todos los brotes el riesgo relativo de infectarse y enfermar se asoció con la intensidad de la exposición.

CONCLUSIONES: El estudio de contactos basado en círculos de riesgo predice la probabilidad de infección. La RFLP permite aclarar vías de transmisión complejas que no son detectables mediante el estudio convencional de contactos.

Palabras clave: Tuberculosis. Microepidemia. Brote. Escuela. RFLP.

The Importance of Genotyping of Strains for the Evaluation and Interpretation of 5 School-Based Epidemic Outbreaks of Tuberculosis

OBJECTIVE: The aim of this study was to describe 5 microepidemics of tuberculosis occurring in schools, establish the risk factors associated with the outbreaks, assess how well a concentric circles strategy for contact tracing predicts infection, and assess the usefulness of genotyping strains in the analysis of the outbreaks.

MATERIAL AND METHODS: The study assessed 5 epidemic outbreaks of tuberculosis using a standard contact tracing procedure. The outbreaks occurred in 2 day nurseries and 2 high schools between 1998 and 2005. Contacts were stratified using a concentric circle system based on level of exposure. DNA fingerprints of the available strains were determined based on the restriction fragment length polymorphism (RFLP) IS6110 and compared with the contact study to interpret the transmission of the infection.

RESULTS: We analyzed 5 outbreaks. Eighty-five contacts were analyzed in the first outbreak, 519 in the second, 116 in the third, 655 in the fourth, and 102 in the fifth. The rate of infection was 31%, 29%, 66%, 37.6%, and 32%, respectively. Secondary cases of active disease were detected: 9 in the first outbreak, 16 in the second, 5 in the third, 6 in the fourth, and 13 in the fifth. RFLP analysis revealed that a single strain was involved in 3 of the outbreaks, and in a fourth, at least 2 strains were involved. In outbreaks 2, 3, and 5, there was a significant association between the degree of contact and the probability of infection ($P < .05$). In all of the outbreaks, the relative risk of developing the disease was associated with the level of exposure.

CONCLUSIONS: Analysis of contacts based on concentric circles of risk predicts the likelihood of infection. RFLP facilitates analysis of complex transmission routes that are not detected using traditional methods of contact screening.

Key words: Tuberculosis. Microepidemic. Outbreak. School. Restriction fragment length polymorphism.

Correspondencia: Dr. P.J. Marcos Rodríguez.
Servicio de Neumología. Complejo
Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: pedrojmarcos@canalejo.org

Recibido: 30-8-2006; aceptado para su publicación: 20-3-2007.

Introducción

A pesar de los avances de las últimas décadas, la tuberculosis continúa siendo un problema de salud en países desarrollados. El diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de los afectados constituyen el objetivo funda-

mental de los programas de control de la tuberculosis. Los estudios sistemáticos de contactos son un segundo objetivo de los programas, ya que permiten detectar nuevos afectados e infectados recientes, susceptibles de recibir tratamiento antes de que se conviertan en nuevas fuentes de infección¹. Estas indicaciones deben ser especialmente rigurosas ante brotes o microepidemias.

En Galicia la tasa de incidencia es más elevada que en otras comunidades españolas (en el año 2004 fue de 37,9 por 10⁵ habitantes), aunque el declive, del 7,9%, es superior al de otras regiones^{2,3}. En esta situación –incidencia en progresivo descenso, pero todavía muy alta– los jóvenes y niños sin inmunidad frente al bacilo de la tuberculosis son especialmente susceptibles, lo que facilita la aparición de brotes o microepidemias cuando se exponen al contacto de enfermos contagiosos.

El Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose fijó en nuestro hospital una de las 7 unidades de tuberculosis para cubrir la asistencia de cerca de 500.000 habitantes³. Desde 1996 todos los casos de tuberculosis del área se identifican tras búsqueda activa y se registran en una base de datos central con capacidad de informar ante el eventual desarrollo de microepidemias. Desde dicha fecha se han detectado 5 brotes en centros escolares para niños y adolescentes.

Los objetivos del presente trabajo han sido: *a)* analizar las características de estas microepidemias; *b)* investigar los factores de riesgo relacionados con su aparición; *c)* evaluar la capacidad de predicción que aporta el estudio de contactos basado en círculos concéntricos de riesgo, y *d)* interpretar los mecanismos de transmisión de la enfermedad utilizando la técnica del polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

Material y métodos

Hemos realizado un estudio observacional y prospectivo de las microepidemias de tuberculosis detectadas en el período 1995-2005 en instituciones escolares para niños y adolescentes del área de A Coruña. Consideramos microepidemia, o brote epidémico, la aparición de 3 o más casos de tuberculosis relacionados en el espacio y el tiempo, o el diagnóstico de al menos 2 enfermos generados por el mismo caso índice¹. El estudio se efectuó bajo las condiciones del programa gallego para el control de la tuberculosis de Galicia³.

Métodos

Definimos como caso de tuberculosis aquel que presentaba un cultivo positivo con identificación de *Mycobacterium tuberculosis complex* o hallazgos clínicos, radiológicos o anató-

micos indicativos de enfermedad tuberculosa y respuesta favorable al tratamiento. Como caso índice consideramos al primer enfermo diagnosticado, y como el caso fuente o índice auténtico, a aquel que con mayor probabilidad actuó como origen del brote infeccioso. Contacto fue todo individuo que había compartido espacios cerrados con un afectado de tuberculosis.

Tras la detección de los casos índice se realizó el rastreo de contactos siguiendo directrices previamente establecidas^{1,4}. El estudio convencional se programó según el sistema de círculos concéntricos o piedra en el estanque⁵. Los contactos se estratificaron por grado de convivencia con los casos índice, en centros escolares, núcleos familiares o de relación social. El círculo 1 (C1), o de mayor riesgo, correspondía a sujetos cuyo contacto diario con el caso índice fue mayor de 6 h; el círculo 2 (C2) a los que tenían un contacto diario pero menor de 6 h, y el círculo 3 (C3) a los contactos esporádicos⁴.

La prueba de tuberculina (PT) se realizó con 2UT de PPD (derivado proteico purificado) RT-23 y la induración se midió a las 48-72 h. Se consideró infección tuberculosa cuando la induración transversal era mayor o igual a 5 mm, independientemente del antecedente de vacunación antituberculosa. A los positivos se les realizó una radiografía de tórax, y a los negativos se les reevaluaba con otra PT a los 3 meses. Al completar el estudio se recomendaba normativamente quimioprofilaxis primaria, tratamiento de la infección latente o tratamiento antituberculoso, según las indicaciones del programa³.

En quienes se cultivó la micobacteria, se identificó el perfil genético mediante la técnica de determinación de polimorfismo en los fragmentos de restricción (RFLP-IS61190) siguiendo un protocolo ya descrito⁶. Su resultado se cotejó con el estudio de contactos convencional para interpretar el mecanismo de transmisión en cada brote concreto.

Análisis estadístico

Estudiamos los riesgos relativos de infección y enfermedad global de los contactos según el círculo de riesgo al que pertenecían, descartando para el análisis a los que no completaron el estudio. Asimismo realizamos un análisis estratificado del grupo de escolares, excluyendo a la población adulta para evitar sesgos motivados por su mayor heterogeneidad y mayor prevalencia basal de infección. Aplicamos la prueba de la χ^2 y el test de Fisher para comparar el número de casos entre los círculos de riesgo de cada estudio de contactos mediante el programa Epidat versión 3.1. Determinamos el riesgo relativo (RR) y su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%, y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

En el período de estudio detectamos 5 microepidemias en 2 guarderías infantiles y 2 colegios de enseñanza media. En la tabla I se resumen las características de los casos fuente.

TABLA I
Características de los casos fuente de cada brote

Brote	Centro	Edad (años)	Función en el centro	Síntomas respiratorios (meses)	BK	Cultivo	Cavitación en RT
1	Guardería	24	Servicios sociales	8	+	+	+
2	Enseñanza media	17	Alumno	12	+	+	+
3	Enseñanza media	17	Alumno	1,5	+	+	+
4	Enseñanza media	17*	Alumno*				
5	Guardería	24	Cuidadora	4	+	+	+

BK: baciloscopia; RT: radiografía de tórax.

*Probablemente 2 casos fuentes, uno el mismo del brote 3.

Brote 1

Se detectó en 1998 en una guardería infantil para niños de 1 a 4 años de edad. Los casos índice fueron 2 niñas diagnosticadas el mismo día (lo que dio la señal de alarma de un posible brote). El caso fuente fue un prestador de servicios sociales diagnosticado tras el brote (tabla I), que había dejado de trabajar 3 meses antes de éste. Identificamos a 92 contactos y completaron el estudio 85, de los que el 69,4% eran alumnos (tabla II). En C1 se incluyeron convivientes familiares y alumnos (niños de 2 a 3 años); en C2, alumnos de otra aula (menores de 2 años) y profesores del centro, y en C3, estudiantes de puericultura que realizaban prácticas en la guardería.

Entre los 85 contactos estudiados, diagnosticamos como infectados a 26 (30,6%). En C1 el 33,3% de los alumnos estaban infectados y 8 estaban enfermos. En C2 estaban infectados el 26,3% de los casos; la mayoría eran profesores y el único alumno infectado desarrolló la enfermedad. En C3 se detectó un 30% de infectados, sin que ninguno desarrollase la enfermedad.

Del total de contactos con PT positiva, la mitad eran alumnos de la guardería. Los casos con enfermedad fueron exclusivamente alumnos; 8 pertenecían al aula en la que trabajaba el caso fuente y sólo uno a otra aula, lo que representa una incidencia de tuberculosis dentro del grupo de escolares del 15,3%. Todos los casos presentaban datos radiológicos de tuberculosis: 3 casos mostraban consolidación única; otros 3, afectación adenopática exclusiva, y los 3 restantes, consolidación y adenopatías hiliares homolaterales. No se obtuvo cultivo micobacteriano en las muestras procesadas.

En el análisis global no se encontraron diferencias significativas para la probabilidad de infectarse en función del círculo de riesgo. No obstante, considerado sólo el grupo de escolares, el riesgo de infección en C1 fue 7,66 veces mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-55,07; $p < 0,001$), con un RR de desarrollar enfermedad de 7,33 (IC del 95%, 10,97-55,53; $p < 0,001$), al compararlos con los de C2.

Brote 2

Se detectó en 1999 en un instituto de secundaria con alumnos de 13 a 17 años. El caso índice y fuente fue un estudiante del centro, miembro de un grupo social con actividades extraescolares, bacilífero y con síntomas respiratorios prolongados. Identificamos a 650 contactos, entre los que pudimos evaluar a 519, clasificados como: C1, convivientes, alumnos de la misma aula y amistades asiduas del caso índice; C2, alumnos del mismo curso pero de otras aulas y personas que compartían actividades extraescolares (pasantía y grupo de baile), y C3, resto de alumnos del colegio y personal de éste (tabla III). La tasa global de infección del brote fue del 29,3%. Se diagnosticaron un total de 16 casos de enfermedad tuberculosa, 8 de C1, 4 de C2 y 4 de C3 (todos ellos escolares). Once pacientes presentaron tuberculosis pulmonar, uno con cavitación; en 2 casos la afectación fue pleural y en 3 el diagnóstico fue de tuberculosis primaria, con afectación ganglionar mediastínica. Sólo uno fue bacilífero, aunque 6 presentaron cultivo positivo.

TABLA II
Revisión de contactos del brote 1

Círculo	Colectivo	N	Infectados*	Enfermos
C1	Escolar	36	12 (33,3%)	8 (22,2%)
	Familiar	1	1 (100%)	0 (0%)
	Total C1	37	13 (35,1%)	8 (21,6%)
C2	Escolar	23	1 (4,3%)	1 (4,3%)
	Profesores	15	9 (60%)	0 (0%)
	Total C2	38	10 (26,3%)	1 (2,6%)
C3	Alumnos puericultura	10	3 (30%)	0 (0%)
	Total C3	10	3 (30%)	0 (0%)
	Contactos estudiados	85	26 (30,6%)	9 (10,6%)

*Se incluye a enfermos.

TABLA III
Revisión de contactos del brote 2

Círculo	Colectivo	N	Infectados*	Enfermos
C1	Escolar	30	26 (86,7%)	5 (16,7%)
	Familiar	5	5 (100%)	1 (20%)
	Amistades	3	3 (100%)	2 (66,7%)
	Total C1	38	34 (89,5%)	8 (21,1%)
C2	Escolar	41	23 (56,1%)	2 (4,9%)
	Actividades sociales	35	18 (51,4%)	2 (5,7%)
	Total C2	76	41 (53,9%)	4 (5,3%)
C3	Escolar	380	64 (16,8%)	4 (1%)
	Profesores	25	13 (52%)	0 (0%)
	Total C3	405	77 (19%)	4 (1%)
Contactos estudiados		519	152 (29,3%)	16 (3%)

*Se incluye a enfermos.

Los escolares de C1 tuvieron un RR de desarrollar infección de 1,54 (IC del 95%, 1,14-2,01) comparados con los de C2 ($p < 0,01$), y de 5,15 (IC del 95%, 3,6-7,5) comparados con los escolares de C3 ($p < 0,01$). Los escolares de C1 presentaban un RR de desarrollar enfermedad de 3,41 (IC del 95%, 0,71-16,43) en contraste con los de C2 ($p = 0,09$), y de 15 (IC del 95%, 4,5-55,9) comparados con los de C3 ($p < 0,01$). El análisis genético de las cepas correspondientes a los 6 pacientes en quienes el cultivo fue positivo reveló la coincidencia genética de todas ellas.

Brote 3

Se declaró en febrero de 2004 en un instituto de secundaria. El caso índice y fuente fue un alumno de 17 años de edad, diagnosticado 6 semanas después del inicio de sus síntomas (tabla I). En un primer estudio (tabla IV) participaron 116 contactos (de los que el 73,3% era alumno del centro). Definimos como C1 a convivientes, alumnos de la misma aula, compañeros de equipo de fútbol y amistades asiduas; C2, a alumnos que compartían aula alguna hora a lo largo de la semana y profesores; C3, a alumnos de otras clases pero del mismo curso del caso índice (tabla IV). La tasa global de infección para el círculo de mayor riesgo fue del 94,1%. Se diagnosticaron 5 casos de tuberculosis (4 de C1 y uno de C2); ninguno de ellos fue bacilífero y en 3 el cultivo de esputo fue positivo. La RFLP evidenció la coincidencia genética de todas las cepas.

Brote 4

Se presentó en el mismo centro que el brote 3, a los 3 meses de finalizado el estudio. Se dio la alarma al detectarse 6 nuevos casos de enfermedad, de los que 3 tenían clínica indicativa en el momento del diagnóstico y presentaban cavitación en la radiografía de tórax; sólo uno era bacilífero, en 3 el cultivo fue positivo y hubo un caso de tuberculosis pleural. Uno de estos 6 casos, compañero de clase del caso índice, había tenido una PT positiva en el estudio previo, realizado al declararse el brote 3, pero no había realizado quimioprofilaxis tal como se le había indicado; los 5 casos restantes no tenían una relación evidente con los grupos de riesgo establecidos en el brote previo. Por todo ello se planteó un nuevo estudio que abarcara a todos los miembros del colegio y que coincidió con un nuevo ciclo escolar. En esta segunda evaluación identificamos a 699 contactos y completaron el estudio 655 (tabla V). Entre los que se perdieron, 39 estaban en el grupo de riesgo bajo. En C1 se incluyó a 133 compañeros de clase de alguno de los casos nuevos detectados; en C2, al resto de alumnos de clases en las que no se detectó ningún enfermo y a 56 profesores, y en C3, a los 83 escolares incorporados al colegio como nuevos alumnos al coincidir en el nuevo curso escolar. Al no haber tenido un contacto previo con el colegio, la tasa de infección en este último grupo era reflejo de la prevalencia de la infección en la población de influencia del centro, y podría interpretarse como un grupo control (tabla V). A los sujetos que en el estudio previo habían tenido una PT negativa se les repitió todo el estudio protocolizado, y en los que se había evidenciado infección se realizaron las pruebas pertinentes para descartar enfermedad.

La frecuencia de infectados fue significativamente mayor en el grupo de alumnos que pertenecían a las aulas con enfermos (57,9%) respecto al de los que no compartieron aula con ningún enfermo (33,9%) y a los alumnos recién incorporados al centro (3,6%). Entre los escolares de C1 el RR para contraer la infección era de 1,70 (IC del 95%, 1,39-2,08) comparados con los de C2 ($p < 0,01$), y de 16 (IC del 95%, 5,2- 49,1) comparados con los de C3 ($p < 0,01$). Además de los 6 casos detectados inicialmente, no se detectaron nuevos casos de tuberculosis.

El estudio de RFLP de los 3 cultivos conseguidos mostró la igualdad genética en 2 cepas (genéticamente idénticas a las del brote 3), siendo la restante genéticamente diferente. Estos hallazgos evidenciaron que al menos 2 cepas estuvieron implicadas en el brote.

Brote 5

Se declaró en 2005 en una guardería infantil. El caso índice y fuente de infección (tabla I) fue una cuidadora de 24 años, con antecedentes de tuberculosis primaria al año de edad, por la que había recibido tratamiento correcto, y que había convivido con un afectado de tuberculosis 3 años antes. Identificamos a 94 contactos, todos los cuales completaron el estudio (tabla VI). En C1 incluimos a convivientes y niños de 0 a 1 años cuidados por el caso índice; en C2, a niños de otras edades en re-

TABLA IV
Revisión de contactos del brote 3

Círculo	Colectivo	N	Infectados*	Enfermos
C1	Escolar	30	28 (93,3%)	2 (6,6%)
	Familiar	3	3 (100%)	0 (0%)
	Equipo de fútbol	14	13 (92,8%)	1 (7,1%)
	Amistades	4	4 (100%)	1 (25%)
	Total C1	51	48 (94,1%)	4 (7,8%)
C2	Escolar	28	16 (47,1%)	1 (3,6%)
	Profesores	10	8 (80%)	0 (0%)
	Total C2	38	24 (63,2%)	1 (2,6%)
C3	Escolar	27	5 (18,5%)	0 (0%)
	Total C3	27	5 (18,5%)	0 (0%)
Contactos estudiados		116	77 (66,4%)	5 (4,3%)

*Se incluye a enfermos.

TABLA V
Revisión de contactos escolares del brote 4

Círculo	Colectivo	N	Infectados*	Enfermos
C1	Escolar ^a	133	77 (57,9%)	6 (4,5%)
	Total C1	133	77 (57,9%)	6 (4,5%)
C2	Profesores	56	36 (64,3%)	0 (0%)
	Escolarb	383	130 (33,9%)	0 (0%)
	Total C2	439	166 (37,8%)	0 (0%)
C3	Escolarc	83	3 (3,6%)	0 (0%)
	Total C3	83	3 (3,6%)	0 (0%)
Contactos estudiados		655	246 (37,6%)	6 (0,9%)

^aClases con enfermos. ^bClases sin enfermos. ^cClase control. ^dSe incluye a enfermos.

TABLA VI
Revisión de contactos del brote 5

Círculo	Colectivo	N	Infectados*	Enfermos
C1	Escolar	30	10 (33,3%)	9 (30%)
	Familiar	3	3 (100%)	1 (33,3%)
	Total C1	33	13 (39,4%)	10 (30,3%)
C2	Escolar	35	6 (17,1%)	2 (5,7%)
	Profesores	11	5 (45,5%)	0 (0%)
	Total C2	46	11 (24,4%)	2 (4,3%)
C3	Escolar	15	2 (13,3%)	1 (6,7%)
	Total C3	15	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Contactos estudiados		94	26 (27,6%)	13 (13,8%)

*Se incluye a enfermos.

lación con el caso índice en el comedor, y en C3, a niños que únicamente tenían contacto con el caso índice una jornada a la semana. La tasa global de infección fue del 32%. Se diagnosticaron 13 casos de enfermedad: 12 alumnos de la guardería y otro, pareja del caso índice, que ya había sido tratado por tuberculosis 5 años antes. Entre los niños, con formas ganglionares y pulmonares, se aislaron bacilos tuberculosos por cultivo en jugo gástrico en 3 casos. La cepa cultivada presentaba resistencia a la estreptomycinina, al igual que en el cultivo del caso índice.

Se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de infección según el círculo de riesgo. El riesgo para infectarse de los escolares de C1 fue muy superior al de los encuadrados en círculos de menor exposición, con un RR de 1,94 (IC del 95%, 0,8-4,72) en relación

con C2 ($p = 0,013$), y de 2,5 (IC del 95%, 0,62- 9,99) comparado con C3 ($p = 0,15$). De igual manera, la probabilidad de desarrollar enfermedad fue muy elevada en los escolares de C1, con un RR de 5,25 (IC del 95%, 1,25-22,44) respecto al grupo C2 ($p < 0,01$), y de 4,5 (IC del 95%, 0,63-37,52) con relación a C3 ($p = 0,07$). En este brote la técnica de RFLP confirmó la implicación de una única cepa, idéntica genéticamente a la que había causado la enfermedad en el conviviente del caso índice 3 años antes, quien en el momento del brote presentaba una recurrencia con la misma cepa.

Discusión

Los brotes o microepidemias de tuberculosis son una situación de especial riesgo para la salud pública. Se han descrito en muy diferentes ámbitos, como centros sanitarios⁷, bares⁸, iglesias⁹ e incluso en usuarios de autobuses¹⁰. En las escuelas se dan circunstancias especiales de convivencia y agrupación que facilitan la aparición de brotes epidémicos de tuberculosis¹¹. No obstante, en nuestro país es una situación que no se ha reconocido suficientemente, como se pone en evidencia en una publicación reciente referida a Cataluña, en la que, con una incidencia media anual de 0,40 brotes por 100.000 habitantes, sólo se detectó un brote escolar entre los 27 estudiados¹².

La enfermedad tuberculosa en las poblaciones infantiles refleja una transmisión activa y actualizada de la enfermedad en la comunidad. Así pues, los niños representan un excelente centinela para programas de control, especialmente útil en países con incidencia baja. Por otra parte, la agregación de los grupos escolares es propicia para el desarrollo de brotes de tuberculosis. Factores que contribuyen a ello son el contacto mantenido, la ventilación inadecuada de las aulas y el retraso diagnóstico^{13,14}. En el caso de las microepidemias el retraso diagnóstico suele ser especialmente importante¹⁵. Nuestros datos confirman este hecho, ya que, a excepción de un brote, en el resto el retraso diagnóstico fue muy elevado (alrededor de un año en uno de los casos), lo que facilita la exposición y las microepidemias^{11,16,17}. El retraso suele deberse a la subestimación de los síntomas y a errores diagnósticos, al interpretar la enfermedad tuberculosa como una neumonía comunitaria, tal como ocurrió en los casos índice de los brotes 1 y 2. Estos hechos reflejan que la tuberculosis es un proceso en el que el bajo nivel de sospecha dificulta el diagnóstico¹⁸. Aumentar el grado de sospecha entre profesionales y población es una prioridad para los programas de control de tuberculosis en las áreas en fase de declive de la enfermedad.

Los niños presentan formas de tuberculosis que suelen ser poco contagiosas. Los preescolares no suelen desarrollar cavitaciones pulmonares, sus baciloscopias son negativas, y no tienen un esfuerzo tusígeno suficiente para aerosolizar bacilos tuberculosos, lo que además dificulta el diagnóstico^{14,19}. Los casos estudiados en el brote 5 ponen de manifiesto este hecho, ya que sólo conseguimos un diagnóstico microbiológico en 3 de 21 niños (14,3%), en todos los casos mediante el cultivo de

jugo gástrico, una técnica con controvertida rentabilidad en poblaciones infantiles²⁰. En contraste, los niños mayores o adolescentes suelen ser más contagiosos, en ocasiones incluso hipertransmisores^{19,21}. En nuestro trabajo pudimos constatar la importancia de la baciloscopia y el cultivo de esputo a estas edades.

La estrategia del estudio de contactos por círculos concéntricos de riesgo⁴ no es muy utilizada para los colectivos escolares. Este estudio demuestra, no obstante, que es una aproximación epidemiológica que permite predecir el riesgo aceptablemente, tal como se demostró en los brotes 1, 2 y 5. En el brote 3 el estudio convencional no predijo la presencia de nuevos afectados fuera de los círculos inicialmente estudiados, lo que se explica en parte porque había al menos 2 cepas circulando en el entorno escolar. No descartamos que la fuente de la enfermedad pudiera encontrarse en algún ámbito no identificado y distinto del colegio. No obstante, una vez declarado el nuevo brote, constatamos que la relación con el colegio era un factor de riesgo para desarrollar infección o enfermedad, ya que la prevalencia de infección de los alumnos recién incorporados al centro era baja y semejante a la esperada para la población de su edad.

El análisis de los brotes en guarderías constata la rapidez y facilidad con que la infección evoluciona a enfermedad en preescolares, con un elevadísimo riesgo de enfermar en los infectados, independientemente del grado de contacto. Por ello creemos que en un grupo preescolar el estudio de contactos debe extenderse desde un primer momento a todos los niños del centro. En estos casos los profesores y cuidadores suelen ser fuente de la enfermedad^{11,16,22}, lo que contrasta con los brotes en escolares de mayor edad, en los que no es tan frecuente su detección^{17,22}. Por este motivo se ha propuesto la conveniencia de la realización obligatoria de cribados de tuberculosis en personas con estrecha relación con colectivos infantiles²⁰. Otro de los factores de riesgo es el tiempo de exposición y contacto con el caso contagioso²², como se pone de manifiesto en nuestro estudio, en el que el hecho de estar en C1 predisponía a mayor probabilidad de contraer la infección.

Una eventualidad que complica el tratamiento y la quimioprofilaxis es la del contagio por bacilos resistentes a alguno de los fármacos antituberculosos. Pudimos contrastar esta circunstancia (ya señalada para isoniacida en una microepidemia escolar²⁴) en uno de los brotes, en que aislamos una cepa resistente a la estreptomina. Aunque con escasas implicaciones terapéuticas, se trata de un hallazgo que no hemos encontrado descrito previamente en una microepidemia escolar.

El análisis por RFLP aportó datos muy valiosos desde el punto de vista epidemiológico para la caracterización de dichas microepidemias. En 2 pudimos confirmar mediante esta técnica que en los pacientes con cultivo positivo una única cepa era la responsable. La excepción fue el brote 4, donde al menos concurren 2 cepas diferentes, una idéntica a la del brote 3 y otra distinta, lo cual confirma que la RFLP es una herramienta de especial utilidad para aclarar vías de transmisión complejas y no detectables mediante un estudio de contactos con-

vencional²⁵. Los datos aportados en el brote 5 sirvieron para identificar la reinfección exógena en casos de recurrencia^{26,27}. En este caso, la reinfección de una antigua enferma propició el brote de tuberculosis en un colectivo especialmente sensible. Este hallazgo plantea nuevamente la conveniencia de realizar más de una quimioprofilaxis a lo largo de la vida, si existe más de una exposición de riesgo.

El estudio realizado cuenta con algunas limitaciones. En algunos casos no se ha obtenido la confirmación bacteriológica de la enfermedad (sobre todo en niños y en las formas extrapulmonares), por lo que en esos resultados podría estar sobrevalorado el número de tuberculosis activas dentro del total. Además, exceptuando el brote 5, no todos los contactos completaron el estudio, por lo que desconocemos si se infectaron. Aunque posible, es menos probable que hubiesen desarrollado la enfermedad, debido a las características de captación de casos que tiene nuestro programa de control. Asimismo, es probable que si se hubiera empleado otra definición de brote, como la aportada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica²⁸, que lo define como la aparición de uno o más casos de tuberculosis a partir de un mismo caso índice en el período de un año, el número de brotes detectados en el período estudiado hubiera sido mayor.

En conclusión, este estudio indica que, en el análisis de microepidemias de tuberculosis, el estudio de contactos basado en círculos de riesgo predice con mucha exactitud el riesgo de infección y que las cepas de los pacientes enfermos deberían estudiarse mediante RFLP, ya que así se tendrá una idea más real del contagio, e incluso puede aclarar vías de transmisión no detectables mediante el estudio de contactos.

Agradecimientos

A la Dra. Rodríguez-Trigo por su revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38:441-51.
2. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva: World Health Organization; 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362). Disponible on line en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/en/index.html
3. Informe de tuberculose en Galicia. Año 2004. Xunta de Galicia: Guías de Saude Pública; 2005.
4. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc). 1999;112:151-6.
5. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone in the pond principle. Tuberc Lung Dis. 1992;73:73-6.
6. Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol. 1993;31:406-9.
7. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL. Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease. Am J Med. 1988;84:833-8.
8. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. N Engl J Med. 1995;333:222-7.
9. Dutt AK, Mehta JB, Whitaker BJ, Westmoreland H. Outbreak of tuberculosis in a church. Chest. 1995;107:447-52.
10. Extremera Montero F, Moyano Acost R, Gómez Pozo B, Bermudez Ruiz P, López Méndez J, Aguilar Rivas S, et al. Exposición a Mycobacterium tuberculosis durante un viaje en autobús. Med Clin (Barc). 2001;116:182-5.
11. Navarro Gracia JF, Peña Fernández M, García Abad I, Gaztambi de Ganuza M, Quiles Dura JL, Carratalá Torregrosa JA, et al. Brote epidémico de tuberculosis en un colegio público. Rev Clin Esp. 1997;197:152-7.
12. Bran CM, Caylà JA, Domínguez A, Camps N, Godoy P, Orcau A, et al. Grupo de Estudio de los Brotes de Tuberculosis de Cataluña. Estudio de los brotes de tuberculosis que han generado informes epidemiológicos en Cataluña (1998-2002). Arch Bronconeumol. 2006;42:260-6.
13. Raffalli J, Sepkowitz KA, Armstrong D. Community-based outbreaks of tuberculosis. Arch Intern Med. 1996;156:1053-60.
14. Phillips L, Carlile J, Smith D. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a rural Missouri high school. Pediatrics. 2004;113:514-9.
15. Veen J. Tuberculosis in a low prevalence country: a Wolf in sheep's clothing. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1991;66:203-5.
16. Calpe JL, Chiner E, Sánchez E, Armero V, Puigcerver MT, Carbonell C, et al. Microepidemias de tuberculosis: a propósito de dos brotes escolares en el área 15 de la Comunidad Valenciana. Arch Bronconeumol. 1997;33:566-71.
17. Querol JM, Oltra C, Mínguez J, Moreno R, Sánchez E, Martínez P. Descripción de una microepidemia escolar de tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1993;1:267-70.
18. Wales JM, Buchan AR, Cookson JB, Dones DA, Marshal BSM. Tuberculosis in a primary school: the Uppingham outbreak. Br Med J. 1985;291:1039-40.
19. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J, et al. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. N Engl J Med. 1999;341:1491-5.
20. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet. 2005;365:130-4.
21. Sánchez A, Pérez B, Rubio MA, Peinado A, Sola C, Castillo MC. Brote epidémico de tuberculosis en un colegio de Granada. An Esp Pediatr. 2003;58:432-7.
22. Sacks JJ, Brenner ER, Verdeen DC, Anders HM, Parker RL. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a South Carolina junior high school. Am J Public Health. 1985;75:361-5.
23. Godoy P, Díaz JM, Álvarez P, Madrigal N, Ibarra J, Jiménez M, et al. Brote de tuberculosis: importancia del tiempo de exposición frente a la proximidad de la fuente de infección. Med Clin (Barc). 1997;108:414-8.
24. Shannon A, Kelly P, Lucey M, Cooney M, Corcoran P, Clancy L. Isoniazid resistant tuberculosis in a school outbreak: the protective effect of BCG. Eur Respir J. 1991;4:778-82.
25. García-Pachón E, Rodríguez JC. Epidemiología molecular de la tuberculosis: principales hallazgos y su aplicación en España. Arch Bronconeumol. 2005;41:618-24.
26. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. J Clin Microbiol. 2000;39:2213-8.
27. Caminero JA, Peña MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martín C, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:717-20.
28. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. 2.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.