

El fenómeno de refuerzo en una encuesta tuberculínica

Análisis económico

Pablo Latorre, Jorge González, Gloria A. Mejía

Tratando de determinar la magnitud del fenómeno de refuerzo (booster) en una encuesta tuberculínica en nuevos trabajadores, instauramos un programa usando los dos pasos de la prueba en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Entre junio de 1988 y agosto de 1990, 373 nuevos trabajadores fueron encuestados, 283 (63.9 %) tuvieron una reacción menor de 10 mm de diámetro. Doscientos tres (85.3%) de ellos recibieron la doble prueba cutánea y solamente siete personas (3.4%) presentaron el "efecto booster".

El promedio de edad fue de 28 años y 93.5% de toda la muestra estuvo comprendida entre 20 y 39 años de edad. El análisis económico de la segunda prueba indicó que el costo total (\$642.098,00), excedió abrumadoramente la efectividad de detectar 3% del fenómeno de refuerzo en nuestra población de empleados hospitalarios. Recomendamos que cada institución, dependiendo de su situación particular epidemiológica en tuberculosis, efectúe sus estudios antes de decidir qué tipo de seguimiento tuberculínico usará en su personal hospitalario.

INTRODUCCION

A pesar de la notable disminución de la tuberculosis en el mundo industrializado, sigue siendo una causa importante de enfermedad y muerte en

las zonas subdesarrolladas del planeta. Se ha estimado que cada año aparecen cerca de 10 millones de casos nuevos, de los cuales la mitad son formas contagiosas, y se sabe que anualmente mueren aproximadamente tres millones de personas con formas activas de la enfermedad.

La tasa de conversión tuberculínica, es decir la probabilidad que tiene cada individuo de adquirir la infección tuberculosa anualmente, es menor de 1% en los países desarrollados, mientras que en áreas del tercer mundo algunos la consideran 20 veces mayor.

Con el cierre de los sanatorios para tuberculosos, correspondió a los hospitales generales el cuidado de esos pacientes. Es bien reconocida la obligación que tiene el hospital de proteger a sus empleados de exposición a casos de tuberculosis infectante, y se acepta que el mayor riesgo son los pacientes contagiosos no diagnosticados y no tratados rápidamente (1). De acuerdo con la magnitud del riesgo, los hospitales generales deben proveer un programa efectivo de control de la enfermedad, que asegure un diagnóstico y manejo temprano de la infección y/o enfermedad tuberculosa.

La prueba cutánea de la tuberculina permanece como el único método viable y fácil de aplicar en gran escala, para la identificación de las personas infectadas por el M. tuberculoso. Aunque ese procedimiento sigue considerándose un "patrón de oro" diagnóstico de infección bacilar, su interpretación, especialmente en programas de aplicación periódica, es complicada por varios factores, pero especialmente en la identificación segura del llamado "convertidor tuberculínico". En 1974 la Sociedad Americana del Tórax (2) estableció que

Dr. Pablo Latorre Tortello: Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Coordinador Unidad de Neumología, Hospital San Juan de Dios; Dr. Jorge González Gutiérrez: Internista, Residente último año de Neumología, Hospital San Juan de Dios; Gloria Amparo Mejía: Bacterióloga, Laboratorio de Micobacterias, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Latorre.

un convertidor debe ser definido, como una persona cuya reacción tuberculínica cambia de menos de 10 mm de diámetro a 10 mm o más y aumenta por lo menos 6 mm.

Varios investigadores (3, 4) encontraron altas tasas de conversión en programas de seguimiento tuberculínico; otros han sugerido que el refuerzo de la sensibilidad tuberculínica por estimulación del sistema inmune con la aplicación de una segunda prueba llevaría a la aparición de una reacción cutánea significativa, en ausencia de una verdadera infección tuberculosa (5, 6). Por lo anterior, especialmente después del estudio de Thompson y cols (7), se ha recomendado que los hospitales incorporen el método de los dos pasos dentro de sus programas institucionales de prevención de tuberculosis, para así poder separar las conversiones verdaderas de las falsas. Esas falsas conversiones son conocidas internacionalmente como "fenómeno booster".

El Hospital San Juan de Dios de Bogotá, adscrito a la Universidad Nacional de Colombia, implementó un programa de vigilancia y control de la enfermedad, para controlar la extensión nosocomial de la tuberculosis, que incluye entre otras medidas, monitorización del estado tuberculínico de sus trabajadores y estudiantes.

Considerando el aumento de costo que representaría un programa hospitalario con dos pruebas tuberculínicas por persona, se ha recomendado que cada institución, y de acuerdo con su particular situación epidemiológica, desarrolle estudios pilotos en ese sentido. Nosotros, con la prueba tuberculínica en dos pasos a los nuevos trabajadores del Hospital, hemos tratado de evaluar la aplicabilidad de los resultados de Thompson, y también determinar el impacto económico que significa supervisar un paso adicional de aplicación y lectura de la tuberculina.

MATERIAL Y METODOS

El Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá, incluyendo el Instituto Materno Infantil, es un complejo asistencial y docente con 685 camas y 2.085 empleados. A todos los nuevos trabajadores, el servicio médico del Hospital les prac-

tica un examen médico antes de ingresar al puesto, y como parte de esa evaluación se viene practicando rutinariamente una prueba de tuberculina por el método de Mantoux, la cual es leída a las 72 horas. Si la respuesta cutánea tiene 10 mm o más de diámetro, se les practica una radiografía de tórax.

De junio de 1988 a agosto de 1990, a todos los nuevos trabajadores se les involucró en el estudio de la doble prueba tuberculínica, y a pesar que la aceptación de las pruebas cutáneas fue considerada como parte del consentimiento para admisión al hospital, cualquier persona fue libre de aceptar o rehusar el segundo paso del estudio.

Como parte rutinaria del examen, a todos los candidatos se les preguntó acerca de antecedentes de tuberculosis, administración de BCG y resultados de tuberculinas previas. La prueba cutánea inicial (T 1), consistió en inyectar 0.1 ml de 2 UT PPD RT-23 estabilizado con Tween 80, intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo izquierdo, tratando de producir una pápula en el sitio de aplicación. Las reacciones fueron leídas a las 72 horas midiendo en milímetros el diámetro mayor de la induración. Cuando la T 1 no fue significativo a las 72 horas, se les pidió a los empleados regresar al séptimo día para la aplicación de una segunda prueba (T 2), con las mismas características de la primera, la cual fue colocada en la cara anterior del antebrazo derecho y leída a las 72 horas. La lectura de la T 2 fue hecha comparando la magnitud de los cambios observados. Se usaron jeringas desechables de tuberculina, y agujas de acero No. 27. La misma persona, con experiencia en el método por varios años, fue la encargada de la aplicación y la lectura, utilizando una regla graduada en milímetros, después de definir los márgenes de la induración por el método de Sokal (8).

Se consideró significativa una reacción a la T 1, cuando tenía 10 mm o más de induración. Si esta segunda prueba a los siete días mostraba un aumento de tamaño de la induración de menos de 10 mm a igual o más grande de 10 mm, con un aumento de por lo menos 6 mm, se consideró un efecto de refuerzo. A todos los trabajadores hallados con la T 1 igual o mayor de 10 mm, se les practicó radiografía del tórax y fueron evaluados

por uno de nosotros, en busca de enfermedad tuberculosa activa.

RESULTADOS

Durante los 26 meses del estudio, 373 nuevos trabajadores fueron estudiados. Hubo 277 mujeres (74.3%) y 96 hombres (25.7%). La edad media fue de 28.1 años, con rango de 18 a 53 años. De 20 a 39 años de edad hubo 349 personas (93.5%) y 18 por encima de los 40 años.

Ciento treinta y cinco empleados (36.1%) presentaron reacción significativa a la T 1 y fueron eliminados de la T 2; ninguno presentó imágenes patológicas pulmonares en la radiografía del tórax. Entre ellos se encontraron 101 mujeres y 34 hombres; 70 (51.9%) eran menores de 30 años de edad. Las restantes 238 personas (63.9%) que no tuvieron reacción significativa a la T 1 fueron programadas para la T 2. Treinta y cinco trabajadores (14.7%) no concurrieron a la segunda prueba, y por lo tanto, la investigación del fenómeno de refuerzo se efectuó en las restantes 203 personas (85.3%) que recibieron la segunda aplicación a los siete días (Figura 1).

Entre estas 203 personas hubo 196 (96.6%) que no presentaron aumento de 10 mm o más a la T 2; solamente siete trabajadores (3.4%) presentaron reacción significativa a la segunda prueba, y llenaron los requisitos para ser consideradas reacciones del tipo refuerzo (booster), es decir, pasaron

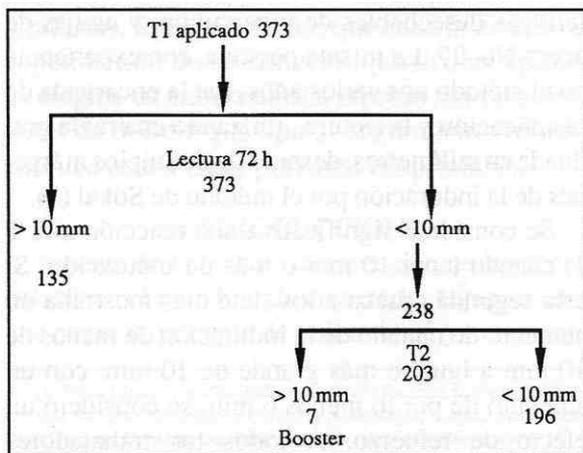


Figura 1. Metodología del estudio. Dos pasos tuberculínicos: Método (Ver texto).

Tabla 1. Detalles de los siete casos que presentaron fenómeno de refuerzo.

Casos	Edad	Sexo	T1	T2
1	24	F	0	17
2	27	F	5	13
3	21	F	3	16
4	30	F	0	10
5	23	F	0	11
6	30	F	7	13
7	27	M	5	11

Edad promedio: 26 años

de menos de 10 mm en la T 1 a 10 mm o más en la T 2, con un aumento de por lo menos 6 mm. Los detalles de estas siete personas se muestran en la Tabla 1 y como se observa, tenían edad promedio de 26 años, cuatro de ellos habían presentado una T 1 entre 0 y 4 mm y los tres restantes entre 5 y 9 mm.

Entre la lectura de T 1 y T 2 encontramos que: a) hubo 172 personas con lecturas entre 0 y 4 mm en la T 1; de ellas, 151 (87%) permanecieron en la misma categoría en la lectura de la T 2; 17 pasaron a 5 y 9 mm de diámetro y sólo cuatro personas (2.3%) tuvieron 10 mm o más en la T 2, es decir, fenómeno de refuerzo (Figura 2). b) Hubo 31 personas con lectura entre 5 y 9 mm en la T 1; de ellos 13 (41.9%) permanecieron en la misma categoría; 12 (38.7%) tuvieron aumento de 10 mm o más en la T 2, pero sólo tres de ellos aumentaron por lo menos 6 mm, es decir fenómeno de refuerzo.

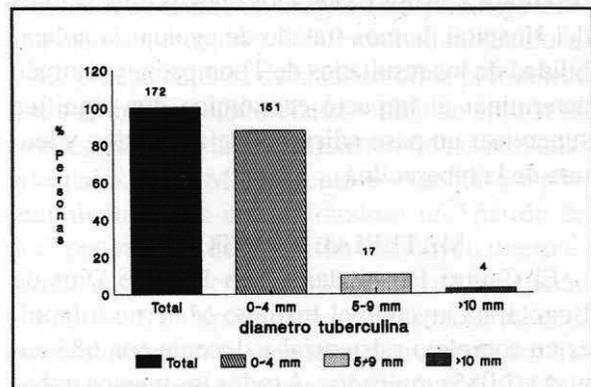


Figura 2. Resultados del T2 con T1 de 0 a 4 mm.

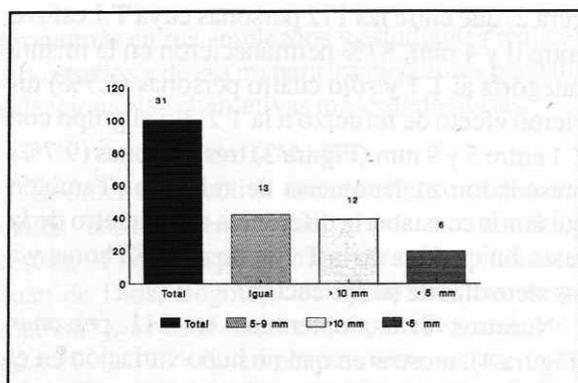


Figura 3. Resultados del T2 con T1 de 5 a 9 mm.

Por último, encontramos seis personas que disminuyeron a menos de 5 mm en la T 2 (Figura 3).

También comparamos el diámetro de la T 1 a las 72 horas y a los siete días de su aplicación en 211 empleados. Encontramos: a) en 184 (87.2%) permanecieron de igual tamaño, b) aumento entre 2 y 4 mm en 22 personas (10.4%) y c) aumento de 5 mm o más, pero menos de 10 en cinco personas (2.4%) (Figura 4).

En 196 personas pudo identificarse la cicatriz de BCG; en 121 (61.7%) de ellos el diámetro de su T 1 fue menor de 10 mm de induración. Por otra parte, en 114 trabajadores sin cicatriz de BCG, encontramos 42 (36.8%) que tuvieron 10 mm o más de diámetro en su T 1.

Entre las diferentes modalidades de evaluación económica de un programa de salud, decidimos utilizar el modelo costo/efectividad, para valorar el exceso de costo frente a lo efectivo que significó la aplicación de la segunda prueba tuberculínica (T 2) por caso de fenómeno de refuerzo detectado. Incluimos en el análisis económico, el costo tiempo/trabajador, con el costo del desplazamiento; los costos/insumos de la T 2 (tuberculina, jeringas, agujas), el costo del recurso humano institucional (la profesional que aplicó y midió la T 2), y otros costos administrativos (instructivos de la T 2, papelería, etc.). Con base en lo anterior consideramos que el costo que implicó la aplicación de la T 2 durante los 26 meses que duró el estudio fue de \$642.089 (US\$1.167), y el costo promedio para cada uno de los 203 empleados fue de \$3.163 (US\$5.75).

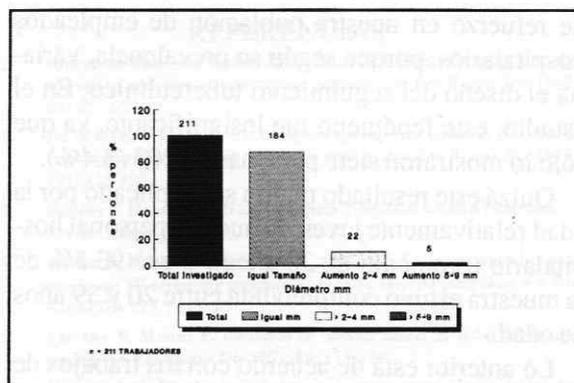


Figura 4. Variación de la prueba tuberculínica leída a las 72 horas y a los siete días.

DISCUSION

En los Estados Unidos, la tasa de nuevas infecciones tuberculosas en la población general es de menos de 1% anualmente. En el personal de los hospitales de la Administración de Veteranos, la tasa de conversión tuberculínica fue de 2.3% en 1963 (9), y otros han informado tasas de conversión que alcanzan cifras hasta de 6.6%, en empleados con reacciones negativas antes de exposición a pacientes tuberculosos (10). El Hospital San Juan de Dios de Bogotá, alberga anualmente una población aproximada de 80 a 100 pacientes con tuberculosis pulmonar activa (11), y 50% de ellos con diagnóstico tardío. Todo el mundo está de acuerdo en que el riesgo de infección hospitalaria más grande proviene de individuos que tienen tuberculosis pulmonar no diagnosticada o no tratada.

El Hospital San Juan de Dios implementó, previa encuesta epidemiológica, un programa preventivo del riesgo de infección o enfermedad tuberculosa en sus empleados o estudiantes, por reunir varios de los siguientes puntos:

- El grupo tiene una alta prevalencia de infección tuberculosa y está en riesgo de desarrollar la enfermedad;
- El grupo tiene una alta prevalencia de enfermedad tuberculosa, y
- Las personas están en un ambiente en el cual hay alto riesgo de transmisión de infección tuberculosa, esto es, de ser infectados (12).

En nuestro estudio, una de las principales motivaciones fue establecer la magnitud del fenómeno

de refuerzo en nuestra población de empleados hospitalarios, porque según su prevalencia, variaría el diseño del seguimiento tuberculínico. En el estudio, este fenómeno fue insignificante, ya que sólo lo mostraron siete personas de 203 (3.4%).

Quizá este resultado podría ser explicado por la edad relativamente joven de nuestro personal hospitalario (promedio de 28 años), y que 93.5% de la muestra estuvo comprendida entre 20 y 39 años de edad.

Lo anterior está de acuerdo con los trabajos de Farebee y Mount (5) en 1963, y más recientemente con los de Thompson y cols (7), en los que la edad media de los trabajadores que mostraron un efecto de refuerzo fue 45 años, y la proporción del fenómeno aumenta a medida que aumenta la edad. Otras de las explicaciones de ese fenómeno está dada por la prevalencia regional de micobacterias no tuberculosas. Entre nosotros no existen estudios sobre prevalencia de micobacterias atípicas, pero creemos con otros autores, que escogiendo la medida de 10 mm o más como significativa para la reacción cutánea a la tuberculina, se disminuye notoriamente la posibilidad de reacciones cruzadas con micobacterias no tuberculosas.

En este estudio escogimos practicar la T 2 dentro de la segunda semana de la lectura de la T 1, que es el tiempo durante el cual el refuerzo alcanza el pico, y así poder eliminar la posibilidad de que algunos empleados pudieran ser infectados con *M. tuberculosis* durante un período mayor de 10 días de intervalo entre las dos pruebas. También se ha demostrado que la variabilidad del tamaño de la reacción cutánea de lector a lector, es casi tan grande como la variabilidad biológica de sujeto a sujeto (13); por eso en nuestro estudio, la totalidad de las pruebas cutáneas fueron aplicadas y leídas por una sola persona. Además, a diferencia de otros estudios, que hallaron más fenómeno de refuerzo cuando la T 1 estuvo entre 5 y 9 mm (14), nosotros no encontramos mayor diferencia entre los siete trabajadores con el fenómeno; cuatro de ellos tenían T 1 entre 0 y 4 mm y tres presentaron T 1 entre 5 y 9 mm (Tabla 1).

En relación al diámetro de la reacción cutánea entre la T 1 y la T 2, fue interesante observar (Fi-

gura 2) que entre las 172 personas cuya T 1 estuvo entre 0 y 4 mm, 87% permanecieron en la misma categoría al T 1 y sólo cuatro personas (1.7%) tuvieron efecto de refuerzo a la T 2. En el grupo con T 1 entre 5 y 9 mm (Figura 3) tres personas (9.7%) presentaron el fenómeno de refuerzo. También quisimos constatar la diferencia en diámetro de la reacción cutánea de la T 1 leído a las 72 horas y a los siete días de su aplicación.

Nuestros datos, obtenidos en 211 personas (Figura 4), mostraron que no hubo variación en el tamaño en 184 trabajadores (87.2%) y en sólo cinco trabajadores (2.4%) hubo un aumento de 5 mm o más a los siete días, sin alcanzar 10 mm. Nuestros datos están en concordancia con los de la Organización Mundial de la Salud (15), que en un estudio efectuado en Egipto no encontraron ninguna diferencia de significado práctico en la lectura del diámetro tuberculínico, en 417 hombres, leído durante cinco días consecutivos. Lo anterior simplemente indica que no debemos exigir un tiempo rígido de lectura (48,72 horas cinco o seis días) a nuestros pacientes. No hubo relación entre la prevalencia de cicatriz de BCG y el estado tuberculínico (T 1), lo que también está de acuerdo con otros estudios (16).

Otro aspecto importante del trabajo fue la posibilidad de evaluar la efectividad de estos programas epidemiológicos de tamizaje. Tratando de averiguar el costo/efectividad de la aplicación en dos pasos de la tuberculina, para evitar el error de incluir como verdaderos convertidores a simples efectos de refuerzo, nuestro estudio demostró que el exceso de costo de la T 2 (\$3.163,00) por trabajador, sobrepasa enormemente la efectividad de detectar sólo 3% de los encuentros ($p < 0.001$). Por lo anterior, consideramos que los resultados de Thompson (7) no pueden ser adoptados indiscriminadamente, y por consiguiente hemos decidido no adoptar el método de dos pasos tuberculínicos en nuestro programa de Vigilancia y Control de Tuberculosis en trabajadores y estudiantes del Centro Hospitalario San Juan de Dios. Sin embargo, reconocemos que nuestros resultados no pueden generalizarse y de acuerdo con Valenti y cols (17), cada institución interesada en adoptar esos

programas en sus empleados y estudiantes realice sus estudios y de esa manera los ejecutores puedan seleccionar las alternativas más satisfactorias.

SUMMARY

In order to establish the occurrence of the so called "booster phenomenon" in the tuberculin skin testing of new hospital employees (Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia) the "two-step method" was used. Between June 1988 and August 1990, 373 new employees were tested. Two hundred and thirty eight (63.9%) of them had a non-significant reaction (<10 mm); 203 of these were given the second shot, and 196 (96.6%) of them again had a negative test (<10 mm). This means that only 7 subjects (3.4%) out of 203 were positive when the antigen was given for the second time: "booster phenomenon". The economic evaluation of the second step added approximately US\$1.167 to the study (US\$ 5.75 per employee), and detected only 3.2% of the employees tested. Based upon these results the authors do not recommend the two-step method. Our advice would be that each hospital performs its own study in order to assess the frequency of the "booster phenomenon" in its personnel.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la señora Olga M. Samudio, de la Unidad de Neumología, por sus servicios secretariales.

REFERENCIAS

1. **American Thoracic Society.** Guidelines for the general hospital in the admission and care of tuberculous patients. *Am Rev Respir Dis* 1969; **99**: 631-633.
2. **De Ochoa C, Cárdenas P.** Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; **363**: 815-820.
3. **Dandy S, Hansen R.** TB care in general hospitals: Arizona's experience. *Am Rev Respir Dis* 1975; **112**: 757-763.
4. **Ruben F, Norden C, Schuster N.** Analysis of a community hospital employee TB screening program 31 months after its inception. *Am Rev Respir Dis* 1977; **115**: 23-28.
5. **Ferebee S, Mount F.** Evidence of booster effect in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1963; **88**: 118-119.
6. **Comstock G, Woolpert S.** Tuberculin conversions: true or false? *Am Rev Respir Dis* 1978; **118**: 215-217.
7. **Thompson NJ, Glassroth J, Snider D, Farer L.** The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; **119**: 587-597.
8. **Sokal JE.** Measurement of delayed skin-test responses. *M Engl J Med* 1975; **293**: 501-502.
9. **Riley RA.** The hazard is relative. *Am Rev Respir Dis* 1967; **96**: 623-625.
10. **Atuk PQ, Hunt EH.** Serial tuberculin testing and Isoniazid therapy in general hospital employees. *JAMA* 1971; **218**: 1795-1798.
11. **Latorre P.** Tuberculosis hematógena. En: Chalem F, Gomez J, Casasbuenas J, eds. Actas VIII Curso Anual. Depto. de Medicina. U. Nal. Bogotá 1989: 32-39.
12. American Thoracic Society. Screening for pulmonary tuberculosis in institutions. *Am Rev Respir Dis* 1977; **115**: 901-906.
13. **Meyer SN, Hough A, Geyer P.** Experimental error in the determination of tuberculin skin test. *Public Health Rep* 1951; **66**: 561-569.
14. **Alvarez S, Kasprzyk DR, Freundl M.** Two-stage skin testing for tuberculosis in a domiciliary population. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**: 1193-1196.
15. WHO tuberculosis research office. Tuberculin reaction size on five consecutive days. *Bull Wld Hlth Org* 1955; **12**: 189-196.
16. **Felten MK, Van Der Oort CA.** Random variation in tuberculin sensitivity in school-children. *Am Rev Respir Dis* 1989; **362**: 1001-1006.
17. **Valenti WM, Ciftci BA, Presley BA, Tamm CB.** Absence of the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1982; **125**: 323-325.