ABSTRACT. Saunders MJ, Tovar MA, Zevallos K, Wingfield T, Datta S, Montoya R, Valencia TR, Santillan C, Necochea A, Baldwin MR, Black RE, Gilman RH, Friedland JS, Evans CA.
TB: ¿quién está en mayor riesgo? Derivación y validación de una puntuación de riesgo para predecir la enfermedad de TB en contactos domésticos con adultos
Poster presentación.
In Proceedings of the 20th Annual Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – North America Region and National Tuberculosis Controllers Association: 24-27 February 2016; Denver, CO.

**AUTORES:** Matthew J. Saunders1,2,3, Marco A. Tovar1,2, Karine Zevallos1, Tom Wingfield1,2,3,4, Sumona Datta1,2,3,5 Rosario Montoya1, Teresa R. Valencia2, Carlos Santillan1,2, Alejandro Necochea1, Matthew R Baldwin1, Robert E. Black, Robert H. Gilman5, Jon S. Friedland3, Carlton A. Evans1,2,3

**AFILICACIONES DEL AUTOR:**

Innovación Por la Salud Y Desarrollo (IPSYD), Asociación Benéfica PRISMA, Lima, Perú

Innovation For Health And Development (IFHAD), Laboratory of Research and Development, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Innovation For Health And Development (IFHAD), Infectious Diseases & Immunity, Imperial College London, and Wellcome Trust Imperial College Centre for Global Health Research, London, UK

The Monsall Infectious Diseases Unit, North Manchester General Hospital, Manchester, UK

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, USA

**Autor correspondiente:**

Dr. Matthew Saunders, Miembro de Investigación Clínica del IFHAD, Laboratorio de Investigación y Desarrollo # 218, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres 15102, Lima, Perú. Correo electrónico: matthew.saunders@ifhad.org; Tel: +447817455461

Título breve:

Palabras claves:

El recuento de palabras:

Referencias:

Cifras:

Mesas:

**Abstracto**

**Antecedentes:** Los contactos domiciliarios de casos de TB tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad de TB. Se requieren estrategias para identificar prácticas efectivas para administrar pruebas de detección de TB y quimioprofilaxis a grupos de alto riesgo. Desarrollamos un modelo para predecir el riesgo de enfermedad de TB que podría usarse para dirigir las intervenciones hacia los más necesitados.

**Métodos:** Identificamos pacientes índice recién diagnosticados con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (n = 714) y reclutamos a sus contactos domésticos inicialmente sanos de edad ≥15 años (n = 2,017) en Callao, Perú. La asociación entre los posibles factores de riesgo y la tuberculosis se probó mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se seleccionaron al azar 1008 contactos para formar una cohorte de derivación y se creó una puntuación de riesgo que luego se validó en los 1009 contactos restantes.

**Resultados:** El 7,8% de los contactos en la derivación y el 8,2% en la cohorte de validación desarrollaron tuberculosis durante una mediana de seguimiento de 11 años. Se identificaron ocho predictores independientes de tuberculosis y a cada uno se le asignó un puntaje proporcional a su coeficiente de regresión: 15-17 años o> 50 años; historia de TB previa; índice de masa corporal, pobreza; exposición a la contaminación del aire interior; horas dedicadas al índice, índice de sexo masculino y grado de índice de baciloscopia positiva. Calculamos las puntuaciones de riesgo para cada contacto y definimos grupos de bajo, intermedio y alto riesgo. En la cohorte de desarrollo, las proporciones de contactos que desarrollaron tuberculosis en cada grupo fueron 2.2% (IC 95%: 1.0-4.2), 7.7% (IC 95%: 5.3-11) y 20% (IC 95%: 15-26 ) respectivamente. En la cohorte de validación, las proporciones correspondientes fueron 3.8% (IC 95%: 2.2-6.2), 7.1% (IC 95%: 6.0-12) y 17% (IC 95%: 12-24). La estadística C para el modelo fue de 0,74 en la cohorte de desarrollo y de 0,70 en la cohorte de validación.

**Conclusión:** Se derivó y validó un puntaje de riesgo para predecir la tuberculosis que podría usarse para apuntar a la búsqueda activa de casos y las intervenciones preventivas.

**Introducción**

La tuberculosis (TB) es responsable del sufrimiento humano persistente, causando enfermedades en 9 millones de personas en 2014 y matando a 1,5 millones de ellas. La infección y la enfermedad predominan entre las personas pobres, hambrientas y marginadas con consecuencias sociales y financieras que a menudo son catastróficas para el paciente, su familia y su comunidad. Para cumplir con los ambiciosos objetivos de eliminación establecidos en la estrategia para poner fin a la tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se debe hacer hincapié en las prevenciones destinadas a abordar los factores de riesgo de tuberculosis tanto directo como indirecto.

Los contactos domiciliarios de los casos de TB "índice" tienen un alto riesgo de enfermedad de TB y representan un grupo accesible al que se pueden orientar la búsqueda activa de casos y las intervenciones preventivas. En países de bajos y medianos ingresos como Perú, la OMS recomienda que se realice una investigación de contactos para los contactos familiares de todos los casos índice con TB pulmonar. Esta práctica tiene como objetivo: i) facilitar el diagnóstico precoz de las personas con enfermedad de TB para iniciar el tratamiento y prevenir la transmisión posterior (búsqueda activa de casos); ii) identificar contactos con alto riesgo de desarrollar enfermedad de TB para proporcionar terapia preventiva (quimioprofilaxis). En Perú, el Programa Nacional de TB (NTP) lucha por tratar y curar a todos los pacientes con TB, dejando pocos recursos disponibles para la búsqueda activa de casos y la prevención entre los contactos del hogar. Además, las pruebas de infección de TB latente no son confiables y actualmente no están disponibles, lo que dificulta a los prescriptores evaluar quién tiene más probabilidades de beneficiarse de la quimioprofilaxis. En su último informe anual, la OMS tiene claro que se necesitan esfuerzos intensivos para priorizar las prácticas de prevención de la TB a las poblaciones con mayor riesgo. En entornos con recursos limitados, se requiere evidencia operativa para identificar cómo estas políticas se pueden entregar de manera más efectiva y eficiente para maximizar su beneficio.

El riesgo de infección de TB y la posterior progresión a la enfermedad de TB entre los contactos del hogar están asociados con: factores de caso índice: demografía, frotis, enfermedad cavilaría, resistencia a los medicamentos, tensión, duración de los síntomas y tabaquismo; factores del hogar: posición socioeconómica, inseguridad alimentaria, hacinamiento, exposición a la contaminación y mala ventilación; y factores de contacto: demografía, genética, mala nutrición, TB previa, vacuna BCG, comorbilidades, duración de la exposición al caso índice, tabaquismo, abuso de alcohol, abuso de drogas y exposición a TB fuera del hogar. Como parte de un ensayo aleatorizado y controlado que evaluaba la suplementación con micronutrientes para prevenir la TB en contactos domésticos, nuestro objetivo era caracterizar prospectivamente los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de TB. Posteriormente, buscamos crear un puntaje de riesgo de TB que pudiera usarse para apuntar a la búsqueda activa de casos y la quimioprofilaxis a los contactos adultos en el hogar con mayor riesgo

**Métodos**

**Diseño:** Un estudio de cohorte prospectivo de contactos domiciliarios de pacientes con tuberculosis incluidos en un ensayo controlado aleatorio.

**Ajuste:** El reclutamiento tuvo lugar entre octubre de 2002 y junio de 2006 en 16 barrios marginales periurbanos en Ventanilla, Callao, Perú. La población de Ventanilla era de aproximadamente 184.506 en 2002 y creció a 420.805 en 2014, de los cuales una gran proporción está compuesta por migrantes económicos y desplazados internos. Ventanilla es un área de pobreza sustancial con altas tasas de enfermedad de TB (209 / 100,000 personas / año durante el período de estudio) pero bajas tasas de prevalencia del VIH (<2%).

**Participantes:** Las definiciones operativas para los resultados clave de las variables de estudio se muestran en el Cuadro 1. Casos índices: junto con el NTP, invitamos consecutivamente a los pacientes que padecen TB pulmonar con baciloscopia confirmada por laboratorio a participar en el estudio. Intentamos deliberadamente reclutar pacientes con baciloscopia positiva para centrarnos en los contactos domésticos con el mayor riesgo de enfermedad de TB. Los casos índice fueron elegibles para ser incluidos si tenían al menos un contacto en el hogar mayor de 14 años que accedieron a participar en el estudio y se excluyeron si anteriormente eran contactos en el hogar de un caso que ya habíamos reclutado. Si un paciente se registró dos veces durante el período de estudio, solo lo invitamos a participar una vez. Contactos en el hogar: se definieron como individuos que informaron estar en la misma casa que el paciente de tuberculosis reclutado durante más de 6 horas / semana en las 2 semanas anteriores al diagnóstico. Los contactos eran elegibles para ser incluidos si tenían más de 14 años y podían dar su consentimiento informado por escrito. Los contactos fueron excluidos si estaban en tratamiento de TB al momento del reclutamiento.

**Procedimientos:** Campo: Las interacciones entre el equipo de investigación y los participantes ocurrieron en las visitas domiciliarias. Todos los participantes completaron un cuestionario desarrollado localmente, piloto y refinado para registrar datos demográficos de base y datos sobre factores de riesgo de interés que consideramos relevantes después de la revisión de la literatura y la conceptualización previa (Figura 1). Para los pacientes índices, esto contenía una evaluación detallada de su enfermedad actual, incluida la definición de la fecha de inicio de los síntomas y la naturaleza de los síntomas. Para los contactos, se recopilaron datos sobre la cantidad de horas que habían pasado por día con el caso índice y sobre la cantidad de noches que habían dormido en la misma habitación que el índice en las dos semanas previas al inicio del tratamiento para la tuberculosis. Para todos los participantes, se midieron la altura y el peso y se calculó el IMC. Se tomó un historial médico detallado que incluye información sobre el historial de TB previo, vacuno BCG, comorbilidades y medicamentos que el participante estaba tomando. La posición socioeconómica se midió utilizando un índice compuesto de pobreza familiar, que incorpora 13 variables que incluyen educación, vivienda y activos. Laboratorio: Todos los pacientes índices fueron invitados a dar una muestra de esputo al momento del reclutamiento. Esto se probó mediante microscopía de frotis de Ziehl-Neelsen y mediante el ensayo MODS como se describió anteriormente. Los resultados de laboratorio de las muestras tomadas por el NTP también fueron recolectados y el resultado más positivo disponible utilizado en el análisis de datos. Se consideró que los pacientes tenían TB resistente a múltiples fármacos si tenían evidencia microbiológica de resistencia, o si el NTP había comenzado la terapia farmacológica de segunda línea.

**Seguimiento:** Para controlar la salud de los contactos, visitamos sus hogares cada 2-4 semanas durante una mediana de 6 meses después del reclutamiento y les preguntamos sobre la presencia de síntomas (tos, fiebre, falta de aliento, pérdida de peso, fatiga, sudores nocturnos, pérdida de apetito, dolor de pecho, erupciones cutáneas, dolor de estómago, dispepsia, diarrea, náuseas / vómitos y dolor de cabeza) y bienestar general. Cualquier contacto que informara síntomas sospechosos de tuberculosis se remitió al NTP y también se ofreció pruebas de frotis y cultivo de esputo y pruebas de sensibilidad a los medicamentos de forma gratuita. Colaboramos con el programa nacional de TB utilizando registros de tratamiento para identificar contactos que desarrollaron la enfermedad de TB hasta septiembre de 2015. Además, realizamos dos encuestas de prevalencia en 2006-2007 y en 2012, durante las cuales buscamos visitar todos los hogares reclutados para preguntar sobre TB anterior episodios, verifique la enfermedad de TB sintomática y recolecte muestras de esputo para diagnosticar la enfermedad asintomática.

**Análisis estadístico:** Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata (versión 13, StataCorp) y todos los valores de p que se generaron fueron de dos lados con una significación probada al nivel del 5%. Los datos continuos fueron probados para normalidad y resumidos por sus medias, desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza (IC) del 95% o medianas y rangos intercuartiles. Los datos categóricos se resumieron como proporciones con IC del 95% y se compararon mediante la prueba z para las proporciones. El tamaño de la muestra fue oportunista y, por lo tanto, no se realizaron cálculos de potencia.

**Resultados:** El punto final primario fue el tiempo para el desarrollo de la enfermedad de TB en los contactos; definido a partir de la fecha en que el caso índice tomó su primera píldora. La TB con prevalencia se definió como TB diagnosticada en contactos dentro de los 60 días posteriores a la primera píldora e TB incidente cualquier diagnóstico posterior a esta fecha (Cuadro 1).

**Puntuación de riesgo:** Seleccionamos al azar a la mitad de la población de contactos reclutados como la "cohorte de derivación". El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se usó para examinar el tiempo hasta la enfermedad de TB y se generaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los factores de riesgo con cocientes de riesgo y se calcularon los IC del 95%. Inicialmente, todas las variables se sometieron a un análisis univariado. Las variables con p <0.1 en el análisis univariante se incluyeron en modelos multivariados que se ajustaron para el agrupamiento de hogares con variables no significativas eliminadas del modelo final. Probamos el supuesto de riesgos proporcionales al incluir cada factor de riesgo significativo como una covariable dependiente del tiempo en el modelo y evaluar su importancia. Para desarrollar una puntuación de riesgo, asignamos a cada uno de los factores de riesgo una cantidad de puntos proporcional a su coeficiente de regresión. Luego se calculó un puntaje de riesgo para cada contacto y la población se dividió en tres categorías: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Este puntaje de riesgo se validó en los contactos restantes a los que se hace referencia como "cohorte de validación". Tanto para las cohortes de derivación como de validación generamos histogramas para ilustrar las diferencias en el riesgo de enfermedad de TB a 1, 2, 5 y 10 años. Calculamos la estadística C para modelos para examinar su precisión predictiva. Posteriormente realizamos un análisis de sensibilidad durante el cual excluimos los episodios de TB en los contactos si informaban que sus síntomas comenzaron antes del reclutamiento y un análisis adicional en el que solo consideramos la TB incidente.

**Aprobación ética:** fue otorgada por los comités de ética del Ministerio de Salud del Callao, Perú; Asociación Benéfica PRISMA, Perú; e Imperial College London, Reino Unido.

**Financiación:** el estudio fue financiado por IFHAD (Innovación para la Salud y el Desarrollo) y The Wellcome Trust.