

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de infección tuberculosa latente en estudiantes de Medicina en una universidad privada de Paraguay

Frequency of latent tuberculosis infection in medical students at a private university in Paraguay

María Elena Marín Fernández^{1,2} , Laura Carolina Recalde Mello¹ , Ana Teresa Silva Giubi¹ ,
Sarita Katerinne Aguirre García³ 

¹Universidad Privada del Este, Facultad de Ciencias de la Salud "Prof. Dr. Manuel Riveros". Asunción, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: la infección tuberculosa latente es un estado de respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada del organismo a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia clínica y radiológica de tuberculosis. Puede ser diagnosticada mediante la prueba de tuberculina o derivado proteico purificado de tuberculina.

Objetivos: determinar la frecuencia de infección tuberculosa latente en estudiantes de Medicina y las variables asociadas a una reacción positiva en la prueba de tuberculina.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en el cual se procedió a realizar la prueba de tuberculina por el método de Mantoux utilizando 0,1 ml de derivado proteico purificado de tuberculina *Tubersol*, en estudiantes de la carrera de Medicina de una universidad.

Resultados: participaron 290 estudiantes. La frecuencia de infección tuberculosa latente fue 19,3%. Al relacionar las variables demográficas con la reacción positiva en la prueba de tuberculina, los hombres presentaron 1,895 veces mayor probabilidad de dar positivo a la prueba de tuberculina que las mujeres.

Conclusiones: la frecuencia de infección tuberculosa latente en estudiantes de la carrera de Medicina fue 19,3% y la variable que presentó asociación estadística a la prueba de tuberculina positiva fue el sexo masculino.

Palabras claves: tuberculosis latente, prueba de tuberculina, salud del estudiante, Paraguay.

Artículo recibido: 1 diciembre 2022 **Artículo aceptado:** 13 febrero 2023

Autor correspondiente:

Dra. María Elena Marín Fernández

Correo electrónico: malalena31@yahoo.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: Latent tuberculosis infection is a state of delayed cellular hypersensitivity immune response of the organism to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens without clinical and radiological evidence of tuberculosis. It can be diagnosed by tuberculin test or tuberculin purified protein derivative.

Objectives: To determine the frequency of latent tuberculosis infection in medical students and the variables associated with a positive reaction in the tuberculin test.

Methodology: A descriptive cross-sectional study was carried out, in which the tuberculin test was made by the Mantoux method using 0.1 ml of purified protein derivative of *Tubersol* tuberculin in students of the medicine career of a university.

Results: Two hundred ninety students participated. The frequency of latent tuberculosis infection was 19.3%. When relating the demographic variables to the positive reaction in the tuberculin test, men were 1,895 times more likely to test positive for the tuberculin test than women.

Conclusions: The frequency of latent tuberculosis infection in medical students was 19.3% and the variable that presented a statistical association with the positive tuberculin test was male sex.

Keywords: latent tuberculosis, tuberculin test, student health, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La infección tuberculosa latente (LTBI, por sus siglas en inglés) es un estado de respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada del organismo a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Las personas solo infectadas por el *Mycobacterium tuberculosis* o LTBI no presentan síntomas, signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa⁽¹⁾.

Se calcula que una cuarta parte de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis, lo que significa que dichas personas están infectadas por el bacilo pero (aún) no han enfermado ni pueden transmitir la infección⁽²⁾.

El diagnóstico de infección tuberculosa latente se basa en el resultado de la prueba de tuberculina o las técnicas de laboratorio basadas en la detección de interferón gamma en sangre (interferon gamma release assay [IGRA])^(1,3).

La prueba de la tuberculina o derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, siglas en inglés) evidencia el estado de hipersensibilidad del organismo frente a proteínas del bacilo tuberculoso adquirido por un contacto previo con el mismo. Continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de la infección tuberculosa en países de ingresos medianos o bajos como el Paraguay⁽⁴⁾. La PPD positiva indica infección con el bacilo tuberculoso, no implica necesariamente enfermedad⁽¹⁾.

Las personas con LTBI no presentan síntomas, signos ni hallazgos radiológicos, como ocurre en la enfermedad tuberculosa activa. Un 5-15% de los individuos (inmunocompetentes) con LTBI tienen riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida, generalmente dentro de los primeros 5 años después de la infección inicial. Sin embargo, los que poseen un sistema inmunitario comprometido presentan un riesgo mucho mayor de enfermar por tuberculosis^(1,4).

Existen estudios de prevalencia de LTBI en estudiantes de Medicina y Enfermería que señalan una frecuencia de 47% (34% - 60%, IC 95%). Algunos de estos estudios, como en Brasil, indican una prevalencia media de 37%⁽⁶⁾.

En Paraguay existen facultades de Medicina cuyos estudiantes realizan actividades de extensión en el territorio nacional en poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis como son las personas privadas de libertad en las penitenciarías y los aborígenes. Además, a partir del ciclo de formación clínica, asisten a prácticas hospitalarias en los centros de atención donde acude la población en general, muchos de ellos con tuberculosis⁽⁷⁻⁹⁾.

Los objetivos fueron determinar la frecuencia de infección tuberculosa latente en estudiantes de Medicina y las variables asociadas a una reacción positiva en la prueba de tuberculina.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal. La muestra estuvo compuesta por 290 estudiantes del 1° al 5° curso de la carrera de Medicina de una universidad privada. Teniendo en cuenta una prevalencia esperada de 8,4% de infección tuberculosa latente (95% IC 6,5-10,6) en estudios similares⁽¹⁰⁾, el número mínimo de participantes calculado fue de 263 estudiantes.

Los estudiantes, previo consentimiento informado, fueron sometidos a la prueba de tuberculina mediante la técnica de Mantoux por administración intradérmica en cara anterior del antebrazo de 2 unidades de tuberculina derivado proteico purificado RT-23. La lectura se realizó a las 48 y 72 horas, midiendo solo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm de induración, medida en el eje transversal del antebrazo⁽¹⁾. La aplicación y lectura de la prueba fue realizada por personal sanitario de la universidad y del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Paraguay. De acuerdo a las características de la población se consideró una reacción positiva con diagnóstico de infección tuberculosa latente a las induraciones ≥ 10 mm, según la tabla de interpretación de la prueba de tuberculina de Mantoux, publicada por el *Center for Disease Control and Prevention* de U.S. Department of Health and Human Services⁽¹¹⁾.

Además, fueron recolectados datos como edad, sexo, nacionalidad, contacto con grupos de alta prevalencia de tuberculosis y ciclo de la carrera, clínico o preclínico, según tengan o no prácticas hospitalarias con un mínimo de 10 horas a la semana.

Los datos fueron tabulados en el procesador Excel de Microsoft™ y analizados con SPSS 15.0™. Para analizar la relación entre la positividad de la prueba y las variables medidas se utilizó la prueba chi cuadrado y para los resultados con asociación significativa se calculó los odds ratio mediante regresión logística.

RESULTADOS

Fueron contactadas 336 personas, fueron excluidas 46 (13,7%) por no pertenecer al plantel de estudiantes o no realizarse la lectura a las 48 - 72 horas, quedando finalmente una muestra de 290 estudiantes.

La edad promedio fue 23 ± 4 años, 37,6% fueron hombres y 62,4% mujeres. El 70% se encontraba cursando asignaturas sin prácticas hospitalarias y 30% se encontraba cursando asignaturas con prácticas en hospitales.

Con respecto a la nacionalidad, 86,6% eran paraguayos y 13,4% eran de nacionalidad brasilera.

El 75,9% de los estudiantes no generó reacción frente a la prueba de la tuberculina. El 4,8 % de los estudiantes presentó reacción cutánea por debajo de 10 mm. La prevalencia de infección tuberculosa latente en la muestra fue 19,3%, obteniéndose una reacción positiva en 56 participantes. La media de la induración en la zona de aplicación fue $3,45 \pm 6,82$ mm.

Los resultados de la prueba de tuberculina en relación con las distintas variables se expresan en la tabla 1. Para la variable sexo, los hombres presentaron 1,895 veces mayor probabilidad de dar positivo a la prueba de tuberculina que las mujeres.

Tabla 1. Resultado de la prueba de tuberculina según variables demográficas y clínicas (n 290)

Variab les	Positivo (n 56)	Negativo (n 234)	P
Sexo			
Hombre	28 (25,7%)	81 (74,3%)	0,033*
Mujer	28 (15,5%)	153 (84,5%)	
Edad			
17 – 22 años	136 (85,0%)	24 (15,0%)	0,046
23 – 27 años	78 (78,0%)	22 (22,0%)	
28 o más	20 (66,7%)	10 (33,3%)	
Nacionalidad			
Paraguaya	46 (18,3%)	205 (81,7%)	0,282
Brasilera	10 (25,6%)	29 (74,4%)	
Contacto con grupos de alta prevalencia de tuberculosis			
No sabe	36 (19,3%)	151(80,7%)	0,906
No	11 (17,2%)	53 (82,8%)	
Sí	6 (20,7%)	23 (79,3%)	
No responde	2 (20,0%)	8 (80,0%)	
Ciclo de la carrera			
Sin prácticas hospitalarias	40 (19,7%)	163 (80,3%)	0,795
Con prácticas hospitalarias	16 (18,4%)	71 (81,6%)	

*OR 1,89 (IC 95% 1,01-3,53)

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de su tipo realizado en estudiantes de Medicina, según los registros en Paraguay.

La prevalencia de prueba de tuberculina positiva en este estudio fue mayor que la encontrada en estudiantes de Rio de Janeiro, Brasil⁽¹¹⁻¹³⁾, Italia^(14,15) y Alemania⁽¹⁶⁾, pero menor a la encontrada en estudiantes en India⁽¹⁷⁾, Uganda⁽¹⁸⁾, Espiritu Santo, Brasil⁽¹⁹⁾, Sudáfrica⁽²⁰⁾ y Túnez⁽²¹⁾.

En esta muestra, el país de origen no representó una variable significativa en el resultado de la prueba, posiblemente porque los estudiantes extranjeros representaron sólo 13,4%.

Al relacionar el contacto con personas diagnosticadas con tuberculosis, se observó que no existe asociación entre ésta y una reacción positiva en la prueba. El hecho de que los estudiantes se encuentren cursando materias clínicas y asistan con mayor frecuencia a hospitales tampoco presentó

asociación en este estudio, pese a que otras investigaciones reportan una alta incidencia de infección tuberculosa latente en alumnos que inician prácticas en hospitales en países con alta prevalencia de la enfermedad^(13,22-25). No se ha podido determinar la asociación entre infección tuberculosa latente y el desarrollo de prácticas en hospitales y el contacto con personas con posible enfermedad tuberculosa. En este sentido se debe destacar que la mayoría de las personas con enfermedad tuberculosa tienen un tratamiento ambulatorio y no se encuentran internadas en los centros médicos en que se realizan las prácticas hospitalarias.

El hallazgo de que el sexo masculino tenga mayor frecuencia de infección tuberculosa latente coincide con los resultados de estudios para la población general en Paraguay, en donde se observa mayor prevalencia en hombres que en mujeres^(2,7). Se requiere un estudio analítico para investigar esta relación con el sexo masculino.

Este estudio servirá para investigar el estado de infección tuberculosa latente, ya que debido a la condición de estudiantes de Medicina y como futuro personal de blanco pueden ser considerados población de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis.

Se recomienda ampliar la muestra para próximas investigaciones y realizar un estudio de cohorte para determinar la tasa de conversión de la prueba de tuberculina en estudiantes de Medicina a medida que avanzan del ciclo básico y preclínico al ciclo clínico para determinar la incidencia de infección tuberculosa latente.

Las debilidades de esta investigación son: la muestra se obtuvo de un solo centro, no se investigó la presencia de estados de inmunosupresión que puedan generar anergia en la prueba de la tuberculina. Tampoco se estudió a los sujetos con pruebas positivas para determinar el estado de su infección, pero los resultados fueron entregados a los estudiantes para que realicen las consultas correspondientes. No se investigó la presencia o no de cicatriz de vacuna BCG que puede dar falsos positivos, ni se incluyó a estudiantes de Medicina de otras universidades.

Se recomienda investigar en los estudiantes de Medicina, como grupo de riesgo, su estado inmune a la tuberculosis así como las vacunas contra enfermedades transmisibles durante su práctica profesional y realizar investigaciones con grupo control para evaluar la diferencia de prevalencia de tuberculosis latente entre estudiantes de Medicina y la población general.

En conclusión, la frecuencia de infección tuberculosa latente en estudiantes de la carrera de Medicina fue 19,3%, obteniéndose una reacción positiva en 56 participantes y la variable que presentó asociación estadística a la prueba de tuberculina positiva fue el sexo masculino.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés comercial

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido plenamente con la elaboración e este manuscrito

Financiamiento

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto-Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología [Internet]. 3° ed. Sevilla: ERGON; 2016. [citado 10 Feb 2022] Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Soto-Campos/publication/303825698_Manual_de_diagnostico_y_terapeutica_en_Neumologia_3_Edicion_2016/links/57c3c6be08aeda1ec3919930/Manual-de-diagnostico-y-terapeutica-en-Neumologia-3-Edicion-2016.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. Ginebra: OMS; 2022. [citado 10 Feb 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
3. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Vigilancia de la Salud, Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Guía nacional para el manejo de la tuberculosis: Servicios de salud locales, distritales, regionales y unidades de salud de la familia [Internet]. 15° ed. Asunción: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2018. [citado 10 Feb 2022] Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/views/paginas/webtb/docs/guia_nacional_tb_interior_2018.pdf
4. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. [citado 10 Feb 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1
5. World Health Organization. 10 facts on tuberculosis [Internet]. Ginebra: WHO; 2022. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/tuberculosis>
6. Nasreen S, Shokoohi M, Malvankar-Mehta MS. Prevalence of latent tuberculosis among health care workers in high burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(10): e0164034. doi: 10.1371/journal.pone.0164034
7. Muñoz Villanueva PI. Situación de la tuberculosis en población vulnerable. *Rev Nac. (Itauguá)* [Internet]. 2021 [citado 10 Feb 2022];13(1):1–3. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742021000100001. doi: <https://doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.001.003>
8. Estigarribia G, Román O, Aguirre S, Sequera G, Aguilar G, Toledo Nuñez SD, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con tuberculosis en el Departamento de Caaguazú, Paraguay. 2014 a 2017. *Rev chil infectol*. 2020;37(6):750–5. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000600750>
9. Aguirre S, Martínez Cuellar C, Herrero MB, Chamorro Cortesi G, Giménez de Romero N, Alvarez M, Uelers Braga J. Prevalence of tuberculosis respiratory symptoms and associated factors in the indigenous populations of Paraguay (2012). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(7):474–84. doi: 10.1590/0074-02760160443
10. Teixeira EG, Kritski A, Ruffino-Netto A, Steffen R, Lapa E Silva JR, Belo M, et al. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2008[cited 2022 Feb 10];12(12):1407–13. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2008/00000012/00000012/art00013;jsessionid=11od484ojqnvx.x-ic-live-02#>
11. Centre for Disease Control and Prevention. Mantoux tuberculin skin test DVD transcript and facilitator notes [Internet]. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention; 2013. [cited 2022 Feb 10] Available from: <https://www.cdc.gov/tb/education/mantoux/pdf/mantoux.pdf>
12. Teixeira EG, Menzies D, Comstock GW, Cunha AJLA, Kritski AL, Soares LC, et al. Latent tuberculosis infection among undergraduate medical students in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 10]; 9(8):841–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104628>
13. Silva VM, Cunha AJ, Oliveira JR, Figueira MM, Nunes ZB, DeRiemer K, Kritski AL. Medical students at risk of nosocomial transmission of mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2000 [cited 2022 Feb 20];4(5): 420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10815735>

14. Durando P, Alicino C, Orsi A, Barberis I, Paganino Ch, Dini G, et al. Latent tuberculosis infection among a large cohort of medical students at a teaching hospital in Italy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:746895. doi: 10.1155/2015/746895
15. Lamberti M, Muoio M, Monaco MGL, Uccello R, Sannolo N, Mazzarella G, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 3,374 healthcare students in Italy. *J Occup Med Toxicol.* 2014;9(1):34. doi: 10.1186/s12995-014-0034-5
16. Gallegos Morales EN, Knierer J, Schablon A, Nienhaus A, Kersten JF. Prevalence of latent tuberculosis infection among foreign students in Lübeck, Germany tested with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus. *J Occup Med Toxicol.* 2017; 12:12. doi: 10.1186/s12995-017-0159-4
17. Christopher DJ, Daley P, Armstrong L, James P, Gupta R, Premkumar B, et al. Tuberculosis infection among young nursing trainees in South India. *PLoS One.* 2010;5(4): e10408. doi: 10.1371/journal.pone.0010408
18. Lou JK, Okot-Nwang M, Katamba A. Prevalence of positive tuberculin skin test and associated factors among Makerere medical students, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci.* 2015;15(4):1247–55. doi: 10.4314/ahs.v15i4.25
19. Pereira Rogerio W, Oliveira Baraona CM, Nascimento do Prado T, Carvalho Lacerda T, Carlesso GF, Noia Maciel EL. Prevalência de infecção latente pelo mycobacterium tuberculosis entre estudantes da área da saúde de uma universidade pública em Vitória, ES, Brasil. *Cienc saúde Coletiva.* 2013; 18(5):1331–9. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500018>
20. Van Rie A, McCarthy K, Scott L, Dow A, Venter WDF, Stevens WS. Prevalence, risk factors and risk perception of tuberculosis infection among medical students and healthcare workers in Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J.* 2013;103(11):853–7. doi: 10.7196/samj.7092
21. Toujani S, Cherif J, Mjid M, Hedhli A, Ouahchy Y, Beji M. Evaluation of tuberculin skin test positivity and early tuberculin conversion among medical intern trainees in Tunisia. *Tanaffos [Internet].* 2017 [cited 2022 Jul 20];16(2):149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308080>
22. Soto A, Huablocho P, Ulloque J. Early conversion of tuberculin skin test in medical students who begin hospital practices. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(3):383–4. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.027
23. Turk A, Angst F, Steffen R. Tuberculosis infection notification in Swiss medical students during their clinical electives. *Int J Infect Dis.* 2003 ;7(4):268–73. doi: 10.1016/s1201-9712(03)90105-6
24. Pérez-Lu JE, Cárcamo CP, García PJ, Bussalleu A, Bernabé-Ortiz A. Tuberculin skin test conversion among health sciences students: A retrospective cohort study. *Tuberculosis (Edinb).* 2013; 93(2):257–62. doi: 10.1016/j.tube.2012.10.001
25. Chung-Delgado K, Guillén-Bravo S, Navarro-Huamán L, Quiroz-Portella R, Revilla-Montag A, Ruíz-Alejos A, et al. Estudiantes de medicina en riesgo: prevalencia e incidencia de conversión de PPD. *Rev chil infectol.* 2012; 29(4):375–81. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400002>