Exposició a tuberculosi pulmonar en una unitat neonatal: decisions diagnòstiques i terapèutiques

Cristina Molera[1], Alicia Mirada[1], Roser Font[2], Montse Olmo[1], Lidia Canales[3], Antonio Mur[4], José Angel De Marcos[3]

[1] Unitat de Neonatologia. Departament de Pediatria, [2] Servei de Medicina Preventiva, [3] Servei de Radiologia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona). [4] Unitat de Neonatologia. Departament de Pediatria. Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Resum

Fonament. Els nounats tenen un risc incrementat de patir malaltia tuberculosa greu a causa de la seva condició d'immunosupressió.

Objectiu. Avaluar la incidència d'infecció tuberculosa o malaltia latent en una cohort de nounats exposats a un treballador sanitari d'una unitat neonatal diagnosticat de malaltia tuberculosa pulmonar, així com descriure les estratègies per al seu diagnòstic i tractament.

Mètode. Per al cribratge inicial es va fer una prova de tuberculina (PT) i una radiografia (Rx) toràcica. En cas de dubte, es practicaria una tomografia axial computada (TC) i un QuantiFERON®-TB Gold test. Descartada la infecció, es va iniciar tractament amb isoniazida fins als 6 mesos. A aquesta edat, es va fer una segona PT.

Resultats. Seixanta nounats van estar exposats al cas índex. La PT va ser negativa tant a l'inici com als 6 mesos. Un nadó presentava una imatge dubtosa en la radiografia toràcica, però la TC i el QuantiFERON®-TB Gold test van ser normals. El 88,6% dels nounats van iniciar profilaxi, es va contraindicar en el 3% i hi va haver negativa dels pares en el 8%. Tan sols un pacient va presentar efectes secundaris per isoniazida. El 78% dels casos va completar la profilaxi. Als 12 mesos no es va detectar cap cas de tuberculosi.

Conclusions. La incidència d'infecció tuberculosa en nounats hospitalitzats exposats és baixa, però, a causa de la gravetat potencial, la profilaxi amb isoniazida fins als 6 mesos i un cribratge precoç amb una PT i una Rx toràcica poden ser una estratègia vàlida per minimitzar el risc.

Paraules clau: Mycobacterium tuberculosis. *Nadó. Estudi de contactes. Prova de tuberculina. Quimioprevenció.*

Exposición a tuberculosis pulmonar en una unidad neonatal: decisiones diagnósticas y terapéuticas

Fundamento. Los neonatos tienen un riesgo incrementado de sufrir enfermedad tuberculosa grave dada su condición de inmunosupresión.

Objetivo. Evaluar la incidencia de infección tuberculosa o enfermedad latente en una cohorte de neonatos expuestos a un trabajador sanitario de una unidad neonatal diagnosticado de enfermedad tuberculosa pulmonar, así como describir las estrategias para su diagnóstico y tratamiento.

Método. Para el cribado inicial se realizó una prueba de tuberculina (PT) yuna radiografía (Rx) torácica. En caso de duda, se practicaría tomografía axial computerizada (TC) y prueba del QuantiFERON®-TB Gold test. Descartada la infección, se inició tratamiento con isoniazida hasta los 6 meses. A esta edad se practicó una segunda PT.

Resultados. Sesenta neonatos fueron expuestos. La PT fue negativa tanto al inicio como a los 6 meses. Un neonato presentaba una imagen dudosa en la radiografía torácica, pero la TC y el QuantiFERON®-TB Gold test fueron normales. El 88,6% de los neonatos iniciaron profilaxis, se contraindicó en el 3% y hubo negativa de los padres en el 8%. Tan sólo un paciente presentó efectos secundarios por isoniazida. El 78% de los casos completó la profilaxis. A los 12 meses no se detectó ningún caso de tuberculosis.

Conclusiones. La incidencia de infección tuberculosa en neonatos hospitalizados expuestos es baja, pero, debido a la potencial gravedad, la profilaxis con isoniazida hasta los 6 meses y un cribado precoz con una PT y una Rx torácica pueden ser una estrategia válida para minimizar el riesgo.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis. *Recién nacido. Estudio de contactos. Prueba de tuberculina. Quimioprevención.*

Exposure to pulmonary tuberculosis in a neonatal unit: diagnostic and therapeutic decisions

Background. Neonates have an increased risk to suffer severe tuberculosis due to their immunosuppressed condition.

Objective. To assess the incidence of tuberculosis infection or latent disease in a cohort of newborns exposed to a healthcare worker of the neonatal unit, diagnosed with pulmonary tuberculosis disease, as well as describe diagnostic and treatment strategies.

Method. Tuberculin skin test (TST) and chest X-rays were performed at the initial screening. Chest computed tomography (CT) and QuantiFERON®-TB Gold test were performed on cases where chest X-ray was not clear. Once all diagnostic tests were negative, infants were treated with isoniazid up to 6 months of age. At this age, a second TST was performed.

Results. 60 newborns were exposed. TST were negative at baseline and at 6 months. One infant had an abnormal chest X-ray, with normal findings on CT and QuantiFERON®-TB Gold test. 88.6%

Correspondència: *Cristina Molera Busoms*
Plaça del Doctor Robert, 5
08221 Terrassa (Barcelona)
cristinamolera@gmail.com

Treball rebut: *25.09.2014*
Treball acceptat: *03.07.2015*

Molera C, Mirada A, Font R, Olmo M, Canales L, Mur A, De-Marcos JA.
Exposició a tuberculosi pulmonar en una unitat neonatal: decisions diagnòstiques i terapèutiques.
Pediatr Catalana. 2015;75(4):158-62.

neonates started with prophylaxis, it was contraindicated in 3% and was refused by the parents in 8%. Isoniazid was withdrawn due to side effects in only 1 infant. Prophylaxis was completed by 78% of patients. At 12 months, no cases of tuberculosis were reported.

Conclusions. The tuberculous infection incidence in hospitalized neonates exposed is low but, due to the potential severity, prophylaxis with isoniazid until 6 months and an early screening with TST and chest X-ray is a valid strategy to minimized risks.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis. *Newborn. Contact investigation . Tuberculin test. Chemoprevention.*

Introducció

El període neonatal es caracteritza per la vulnerabilitat immunològica, ja que el risc d'infeccions està augmentat, així com per les complicacions que se'n poden derivar [1-3]. La condició d'immunosupressió es manté fins a les 8-12 setmanes de vida. La primera línia de defensa enfront la infecció pulmonar està marcadament disminuïda pel dèficit de macròfags alveolars. De la mateixa manera, la inefectivitat dels limfòcits T i de les cèl·lules dendrítiques causen un retard en la resposta antigen-específica, que és important per fer front a malalties com la tuberculosi [2]. Aquestes condicions es veuen incrementades en cas de prematuritat. Aquest fet, agregat a la clínica inespecífica que solen presentar [4-5] i a les dificultats diagnòstiques, pot implicar un increment del risc per desenvolupar malaltia pulmonar, amb una taxa més alta de morbimortalitat [3, 6-7].

Hi ha més risc de progressió a malaltia tuberculosa activa en infants que en adults, especialment en lactants i nounats. El risc de patir malaltia pulmonar i malaltia tuberculosa disseminada o meningitis tuberculosa en nadons infectats per *Mycobacterium tuberculosis* és del 30-40% i del 10-20%, respectivament [8-9].

La prova cutània de la tuberculina (PT) té molt baixa sensibilitat (55%) en menors de 6 mesos, atesa la immaduresa del seu sistema immunitari i la impossibilitat que tenen a respondre a la reacció d'hipersensibilitat retardada que genera la PT [4]. Altres inconvenients d'aquesta prova són el risc de resultats falsos positius o negatius i els problemes tècnics amb l'administració i la interpretació [1-2, 4-5, 10-14].

Per aquests motius, els pacients pediàtrics haurien de ser investigats sense demora en cas de sospita d'exposició a malaltia tuberculosa.

L'objectiu d'aquest estudi és avaluar la incidència d'infecció tuberculosa latent i activa en una cohort de nounats ingressats a la Unitat Neonatal de l'Hospital Universitari MútuaTerrassa i exposats a una infermera amb infecció pulmonar tuberculosa. Basats en la nostra experiència i després de revisar la literatura, descrivim les estratègies per diagnosticar i tractar aquests pacients.

Pacients i mètodes

L'abril del 2010, un treballador sanitari de la Unitat Neonatal va ser diagnosticat de tuberculosi pulmonar. Clínicament presentava astènia i pèrdua moderada de pes des de feia 4 mesos. La PT va ser positiva (diàmetre superior a 15 mm) i la radiografia (Rx) de tòrax evidenciava una condensació al lòbul superior esquerre, confirmada mitjançant tomografia axial toràcica. Es va definir la lesió com a condensació no-cavitada amb afectació adenopàtica. El cultiu de l'esput va ser negatiu, però en el rentat broncoalveol·lar va créixer *M. tuberculosis*, sensible als antibiòtics testats. Per aquest motiu va rebre tetrateràpia amb rifampicina, isoniazida, etambutol i pirazinamida.

Tenint en compte la potencial gravetat de la situació, es va establir un comitè multidisciplinari d'emergència (departaments de Neonatologia, Malalties Infeccioses, Vigilància Epidemiològica i Gerència Mèdica). Posteriorment, es va conduir un estudi observacional d'un any de durada per avaluar la incidència de la tuberculosi en els nounats que havien estat ingressats a la Unitat Neonatal i exposats al cas índex des del gener fins a l'abril del 2010. A més, es va fer un cribratge amb PT a tots els treballadors sanitaris.

La primera intervenció va ser organitzar un calendari especial de visites per atendre els pacients de risc en el mínim període de temps. Es va crear un equip de tres neonatòlegs, dos radiòlegs, una infermera neonatal i una infermera de medicina preventiva. Les famílies havien d'estar plenament informades per tal d'aconseguir el màxim nivell de compromís amb l'estudi, així com per evitar l'alarma social; així doncs, se'ls va adjuntar un document informatiu del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya sobre els riscos potencials de la tuberculosi, la necessitat de quimioprofilaxi i els possibles efectes secundaris del tractament.

Es va definir el risc per a cada contacte, segons l'edat gestacional, la malaltia de base i els dies de contacte amb el cas índex. El contacte amb el pacient havia de ser com a mínim d'un dia (contacte freqüent > 4-6 hores; contacte excepcional < 4-6 hores). Se'ls va practicar PT i Rx de tòrax. Els nadons ingressats a la incubadora van ser valorats igual que els que ocupaven bressol, tot i que la incubadora podia actuar com a aïllant. Si el cribratge per a tuberculosi era negatiu, se'ls iniciava quimioprofilaxi amb isoniazida (10 mg/kg/dia). En el cas que els pares rebutgessin la quimioprofilaxi, signaven un document conforme eren coneixedors del risc i assumien la plena responsabilitat. Al cap d'un mes de l'inici de la profilaxi es van fer anàlisis sanguínies per excloure efectes adversos del fàrmac.

Per últim, es va fer una PT als 6 mesos i en els casos en què va ser negativa es va retirar la isoniazida. Per tal de detectar complicacions a llarg termini, es va fer un seguiment clínic de la cohort fins a l'any de vida.

Resultats

La Unitat Neonatal té una capacitat per a divuit pacients (edat gestacional superior a les 27 setmanes), amb tres incubadores per a cures intensives. Per al propòsit d'aquest estudi, un total de seixanta nounats van estar potencialment exposats al cas índex i es van considerar contactes de risc (Taula I). L'estada mitjana a l'hospital amb exposició al cas índex va ser de 240,5 dies (rang 1-32).

La PT inicial va ser negativa en tots els casos (diàmetre induració < 5 mm). Cinquanta-set nounats (95%) tenien Rx de tòrax sense alteracions i en dos no es va fer per negativa dels pares. Un nadó presentava una Rx amb l'hili pulmonar dret prominent, que podria ser compatible amb una imatge sospitosa de tuberculosi pulmonar. Tot i així, es va descartar amb una TC de tòrax i una prova de QuantiFERON®-TB Gold test.

Taula I

Característiques demogràfiques dels 60 pacients exposats al cas índex

Sexe (Masculí:Femení)		38:22
Edat gestacional	Prematur extrem	10 (16,6%)
	Prematur moderat	26 (43,3%)
	A terme	24 (40%)
Ètnia	Caucàsica	45 (75%)
	Àrab	10 (17%)
	Llatinoamericana	3 (5%)
	Asiàtica	2 (3%)
Tipus de ventilació mecànica	Invasiva	9 (15%)
	No-invasiva	11 (18,3%)

Els resultats de laboratori van ser irrellevants, exceptuant un cas d'anèmia neonatal, una hiperbilirubinèmia secundària a paucitat de les vies biliars i un cas afectat de quist de colèdoc amb hipertransaminasèmia i colèstasi.

Cinquanta-tres nounats (88,3%) van rebre quimioprofilaxi amb isoniazida. Pel que fa als set restants, en tres casos hi va haver negativa dels pares, en dos es va contraindicar per la malaltia de base (hepatopatia colestàtica) i en dos es va considerar que el risc d'infecció era mínim (van compartir espai físic amb el cas índex durant menys de 4 hores i van ser atesos per altres membres del col·lectiu d'infermeria).

En el seguiment es van fer controls analítics al 88,6% dels casos. Tres pacients havien abandonat la profilaxi per decisió dels pares, dos es van perdre en el seguiment i un es va excloure perquè havia iniciat la isoniazida amb un mes de retard.

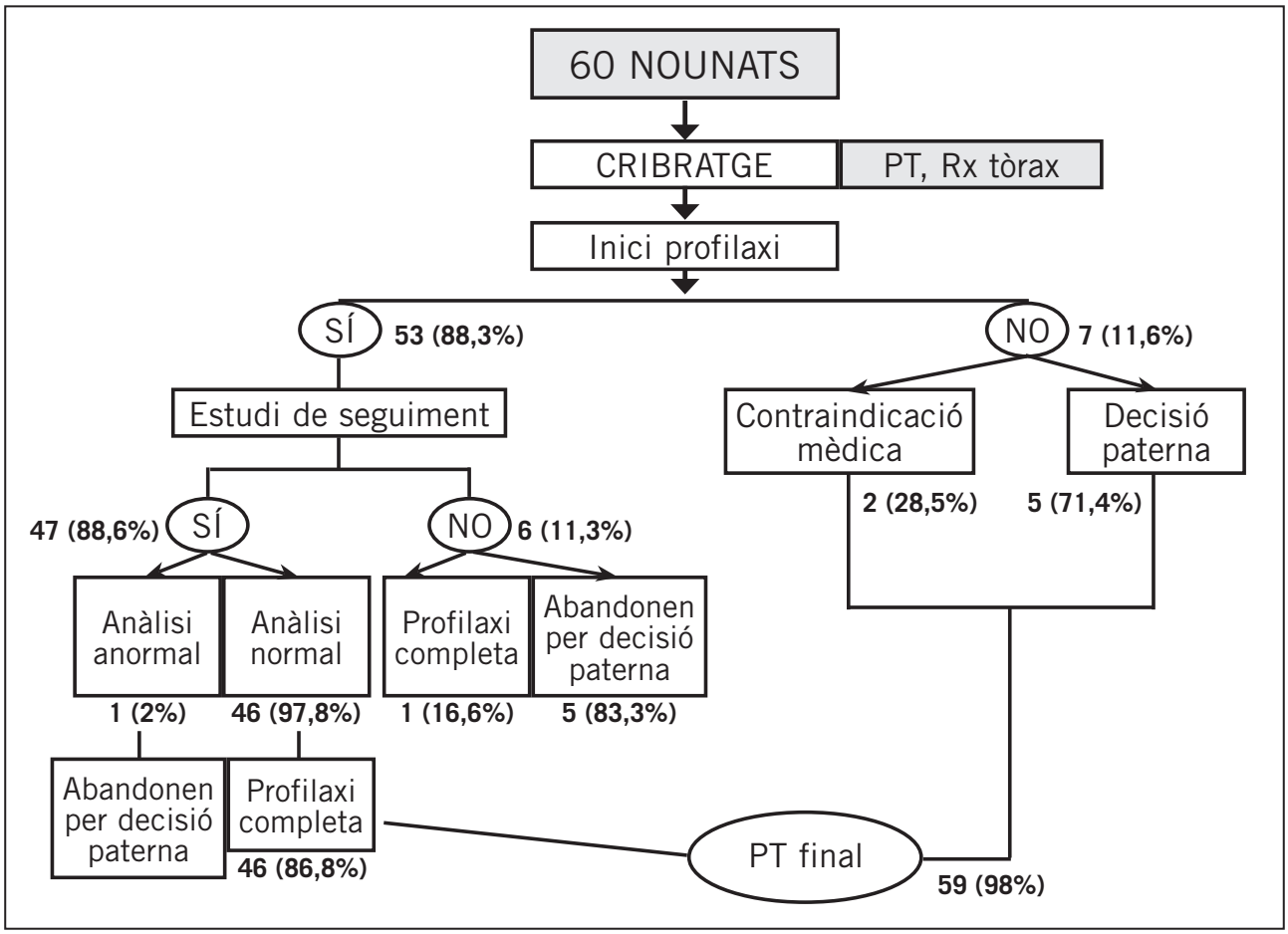

Fig. 1. Esquema resum de l'estudi. PT: prova de tuberculina; Rx: radiografia

Només es van evidenciar efectes secundaris a la isoniazida en un pacient (increment de transaminases cinc vegades els valors normals). La quimioprofilaxi fins als 6 mesos va ser completada pel 88,7% (47/53) dels pacients. Un nadó amb hiperinsulinisme congènit va ser èxitus per la seva patologia de base abans de finalitzar l'estudi.

Dels seixanta casos inclosos a l'estudi, a cinquantanou (98,3%) se'ls va fer una PT final (als 6 mesos). El cas restant va ser el pacient amb hiperinsulinisme congènit. Tots els resultats de les PT fetes als nounats i als treballadors sanitaris van ser negatives (Fig. 1). Es va fer seguiment fins a l'any a 47 nadons (98%) i no es va detectar infecció tuberculosa en cap.

Discussió

Els resultats presentats, que coincideixen amb altres estudis publicats en la literatura [1-2, 5-6, 10, 15, 19], mostren que la transmissió de *M. tuberculosis* en nounats hospitalitzats exposats a un cas índex és baixa o menyspreable. Tot i així, les conseqüències d'una infecció tuberculosa associada a un retard diagnòstic poden ser devastadores.

El 2009, Millership et al. [19] van publicar una revisió de vint-i-sis estudis durant un període de dos anys, que incloïa un grup de 4.867 individus de menys de 2 anys en què la taxa d'infecció va ser del 0,14%. En setze estudis, el cas índex era un treballador sanitari i es va infectar el 0,09% del total d'infants exposats. La probabilitat de contagi era superior si el cas índex era bacil·lífer. La major part d'estudis recomanaven el monitoratge dels contactes, proves complementàries, incloent-hi PT, i quimioprofilaxi precoç [2, 5-6, 10, 15-19].

La isoniazida és el fàrmac d'elecció per a la quimioprofilaxi dels nounats exposats a malaltia tuberculosa bacil·lífera, excepte en els casos de bacils multiresistents [18]. La baixa incidència d'efectes secundaris per isoniazida (2%) objectivada en el nostre estudi és similar a la publicada per altres autors [2, 5-6, 15-17, 19]. La durada de la profilaxi és de 3 i 6 mesos, segons recomanen l'American Academy of Pediatrics (AAP) [5-6, 15-16, 19] i el Center for Disease Control and Prevention (CDC) [2, 17], respectivament.

Contrastant amb el nostre estudi, Nania et al. [1] van assumir un enfoncament més conservador amb 180 nadons exposats a un treballador sanitari. Tenint en compte les característiques del cas índex (fisioterapeuta respiratori amb malaltia tuberculosa pulmonar no bacil·lífera), la durada de l'exposició, el reduït volum pulmonar dels nounats i la falta d'evidència de transmissió a contactes de més risc (240 companys de treball), no es van avaluar clínicament els nadons ni se'ls va administrar tractament empíric per a la infecció tuberculosa. No es va detectar malaltia tuberculosa en cap cas després de 20 mesos de seguiment.

D'altra banda, d'acord amb Newton et al. [9], el fet que el personal d'infermeria de neonatologia treballi en contacte íntim amb els pacients augmenta de manera substancial el risc de contagi. Addicionalment, la definició d'alt risc de contacte no és del tot clara, ja que depèn de molts factors, com la proximitat i la durada del contacte, la càrrega bacteriana excretada amb la tos del cas índex i el tipus de ventilació de l'entorn físic [2].

El nostre cas índex era un treballador sanitari, fet que coincideix amb la gran majoria d'articles publicats [1, 6, 15, 18-19]. Altres fonts potencials d'infecció descrites en unitats neonatals són les mares dels nadons [2, 10] i els nadons amb infecció tuberculosa congènita [5, 16-17, 20].

En el nostre cas, el període d'exposició abans que el cas índex fos descobert va ser de 16 setmanes. Les dades de la literatura van des d'1 fins a 20 setmanes, amb una mitjana de 8,5 setmanes [1-2, 5-6, 10, 15, 20].

En resum, en nounats exposats a infecció tuberculosa activa es justificaria un monitoratge estret i quimioprofilaxi amb isoniazida fins als 6 mesos, atesa la gravetat de la infecció per *M. tuberculosis* en aquest grup d'edat. La realització d'una PT a l'inici i als 6 mesos, juntament amb una Rx de tòrax, podria ser una estratègia vàlida per excloure aquesta patologia en aquesta població, i en cas de dubte diagnòstic associar una TC de tòrax i una prova de QuantiFERON®-TB Gold test. Cal remarcar que la PT presenta menys especificitat, ja que les proteïnes que utilitza no són específiques de *Mycobacterium tuberculosis*; en canvi, el QuantiFERON®-TB Gold test detecta l'alliberament d'interferó gamma en resposta a antígens tuberculosos específics [4, 14-15].

Bibliografia

1. Nania JJ, Skinner J, Wilkerson K, Warkentin JV, Thayer V, Swift M, et al. Exposure to pulmonary tuberculosis in a neonatal intensive care unit: unique aspects of contact investigation and management of hospitalized neonates. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(6):661-5.
2. Isaacs D, Jones CA, Dalton D, Cripps T, Vidler L, Rochefort M, et al. Exposure to open tuberculosis on a neonatal unit. J Paediatr Child Health. 2006;42(9):557-9.
3. Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management issues. Paediatr Drugs. 2005;7(4):219-34.
4. Rehman A, Irfanullah. Interferon gamma assays for tuberculosis in children. J Pak Med Assoc. 2008;58(9):508-11.
5. Saitoh M, Ichiba H, Fujioka H, Shintaku H, Yamano T. Connatal tuberculosis in an extremely low birth weight infant: case report and management of exposure to tuberculosis in a neonatal intensive care unit. Eur J Pediatr. 2001;160(2):88-90.
6. Sen M, Gregson D, Lewis J. Neonatal exposure to active pulmonary tuberculosis in a health care professional. CMAJ. 2005;172(11):1453-6.
7. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. Clin Infect Dis. 2008;47(9):1135-42.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
9. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2008;8(8):498-510.

10. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini M, Roversi P, Deeks J, et al. T Cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. Am J Respir Crit Car Med. 2004;170(3):288-95.

11. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-15):1-47.

12. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1376-95.

13. Burl S, Adetifa UJ, Cox M, Touray E, Whittle H, McShane H, et al. The tuberculin skin test (TST) is affected by recent BCG vaccination but not by exposure to non-tuberculosis mycobacteria (NTM) during early life. PLoS One. 2010;15(8):e12287

14. Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E; Spanish Collaborative Group for the Study of QuantiFERON-TB GOLD Test in Children. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an Interferon Gamma release assay as a reference standard. Pediatri Infect Dis J. 2011;30(5):426-8.

15. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):88-95.

16. Ohno H, Ikegami Y, Kishida K, Yamamoto Y, Ikeda N, Taniguchi T, et al. A contact investigation of the transmission of Mycobacterium tuberculosis from a nurse working in a newborn nursery and maternity ward. J Infect Chemomother. 2008;14(1):66-71.

17. Laartz BW, Narvarte HJ, Holt D, Larkin JA, Pomputius WF 3rd. Congenital tuberculosis and management of exposure in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23(10):573-9.

18. Mouchet F, Hansen V, Van Herreweghe I, Vandenberg O, Van Hesse R, Gérard M, et al. Tuberculosis in healthcare workers caring for a congenitally infected infant. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25(12):1062-6.

19. Millership SE, Anderson C, Cummins AJ, Bracebridge S, Abubakar I. The risk to infants from nosocomial exposure to tuberculosis. Pediatric Infect Dis J. 2009;28(10):915-6.

20. Dubrulle S, Vervel C, Boutignon H, Romeo B. Exposure of a cohort of newborn infants to tuberculosis in a neonatology service. Arch Pediatr. 2010;17(10):1491-4.