

29 de noviembre, mañana

## Mesa 1

Moderadores: **Dr. Vicenç Ausina**  
**Dr. Vicente Martín**

### La epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas

**Pere Coll.** *Hospital de Sant Pau*

Los sistemas de tipificación molecular de microorganismos constituyen una de las aportaciones microbiológicas que más difusión han tenido en los últimos años. Estos sistemas comprenden una gran variedad de técnicas que tienen como objeto comparar la composición de los ácidos nucleicos de dos o más microorganismos. De este modo, se puede reconocer la relación entre aislamientos vinculados epidemiológicamente y, por tanto, derivados recientes de un microorganismo precursor común. A la vez, deben ser técnicas capaces de diferenciar aislamientos no relacionados, independientemente de que pertenezcan a la misma especie microbiológica o taxón. Con anterioridad al desarrollo de esta tecnología, estos estudios se basaban en características fenotípicas de los microorganismos (propiedades antigénicas, metabólicas o de resistencia antibiótica). Sin embargo, muchos de éstos sistemas fenotípicos son limitados para establecer diferencias o similitudes concluyentes entre microorganismos.

Las técnicas moleculares que analizan propiedades o polimorfismos genéticos en los microorganismos, han ampliado notablemente el campo de la tipificación en microbiología. Los fundamentos de estas técnicas son variables: estudios de restricción del DNA cromosómico o extracromosómico en bacterias; análisis del número de copias de determinadas secuencias de inserción o repetitivas a lo largo del cromosoma (REP-PCR; polimorfismo IS6110 en *M. tuberculosis*); o amplificación arbitraria de fragmentos genéticos (AP-PCR). La mayor ventaja de estos métodos radica en la estabilidad de los marcadores genéticos utilizados y en la posibilidad de aplicarlos universalmente a distintos géneros y especies de microorganismos.

Los marcadores moleculares se han aplicado a diferentes campos, su disponibilidad ha mejorado nuestro conocimiento sobre:

- Patogénesis e historia natural de ciertas infecciones,
- Detección de brotes de infección, identificación de reservorios y de mecanismos de transmisión de patógenos,
- Diseño de medidas de control de propagación de la infección,
- Evolución genética de poblaciones microbianas.

En todas estas aplicaciones el objetivo de los marcadores moleculares es el de definir la relación existente, clonal o no, entre los aislamientos estudiados. El término *clon* o *grupo clonal* en epidemiología hace referencia al grupo de aislamientos relacionados por el hecho de descender de un ancestro común, esto es, por formar parte de una cadena de replicación y transmisión. Las cepas relacionadas provienen, pues, de la expansión clonal de un precursor único y poseen un nivel de similitud entre sus genotipos y fenotipos significativamente superior al que se encontraría entre aislamientos no relacionados de la misma especie seleccionados arbitrariamente. La definición de clon es, como hemos visto, probabilística y el nivel de similitud necesario para su definición debe tener en cuenta el taxón estudiado, el marcador utilizado y el tiempo que dure la investigación epidemiológica. Por ello, antes de escoger un marcador molecular debe formularse de forma clara y precisa la pregunta que queremos responder, definir el nivel de relación genética que es necesario determinar para responder a esta pregunta, escoger los marcadores que son capaces de discriminar a este nivel de relación y verificar la eficacia de los métodos seleccionados.

La capacidad discriminativa de un marcador depende de la variabilidad genética existente en la región del cromosoma que explora. Así, por ejemplo, la PFGE explora todo el cromosoma y en general es muy discriminativa ya que es muy sensible a la microvariación existente en una colección de cepas. Por el contrario, el ribotipado basa su capacidad discriminativa en la variabilidad existente en las regiones cromosómicas adyacentes a las distintas copias del operón *rrn*. Este marcador suele ser menos discriminativo, y la variabilidad que detecta suele tener su origen en un momento relativamente lejano en el tiempo.

Idealmente un marcador debería permitir calcular la distancia genética existente entre las cepas estudiadas. El conocimiento de la distancia

genética permite establecer la relación entre las cepas y, por lo tanto, conocer con precisión su historia evolutiva. Las diferencias detectadas por este marcador ideal deberían corresponder a cambios evolutivos “neutros” cuya acumulación fuera proporcional al tiempo transcurrido. Ello requiere que la estructura poblacional del microorganismo estudiado sea fundamentalmente clonal. En aquellas poblaciones panmíticas en las que los fenómenos recombinativos dan lugar a un frecuente intercambio aleatorio de genes es más difícil interpretar los resultados de los marcadores moleculares. En cualquier caso, deben escogerse marcadores que analicen secuencias con baja recombinación. Debe mencionarse, no obstante, que en determinadas especies muy homogéneas la única manera de discriminar los aislamientos es analizar precisamente regiones recombinativas (este es el caso, por ejemplo de *Mycobacterium tuberculosis* donde se utiliza el polimorfismo genético asociado a la IS6110 o el tipado por la unidad repetitiva intercalada de micobacteria: MIRU).

La mayoría de marcadores moleculares se basan en separaciones electroforéticas que dan lugar a un patrón de bandas. El análisis de los resultados se basará en el cálculo de los coeficientes de similitud de estos patrones para cada par de cepas. Estos resultados se expresan en una matriz de similitud que puede representarse gráficamente como un dendrograma de homología.

Es extremadamente importante estandarizar las condiciones experimentales a fin de que los patrones electroforéticos sean reproducibles y puedan compararse los resultados obtenidos en distintos geles tanto en el mismo laboratorio como en distintos laboratorios. Este hecho es especialmente importante cuando los datos de tipificación de un determinado microorganismo se centralizan en un laboratorio dando lugar a grandes bases de datos. Si bien este esfuerzo de estandarización se ha hecho para algunos microorganismos (*M. tuberculosis* y RFLP asociado a IS6110, *S. aureus* y ECP) queda mucho por hacer en este sentido.

El primer paso en el análisis de los resultados es la normalización de los geles. Existen numerosos factores que influyen en el proceso electroforético (protocolo de trabajo, carga del gel, condiciones de electroforesis, instrumentación...) que pueden dar lugar a que dos bandas del mismo tamaño tengan una posición en el gel ligeramente diferente. La normalización consiste en asignar a estas bandas el mismo peso (posición) a pesar de las diferencias generadas por el proceso analítico. La normalización de los geles se ha visto facilitada por el desarrollo de *softwares* (algunos comercializados), pero en cualquier caso exige una cuidadosa supervisión visual.

Una vez normalizados los geles, para el cálculo de la similitud entre un par de cepas pueden utilizarse diversos coeficientes. El más utilizado es el coeficiente de Dice que se basa en la posición de las bandas. Cuando se ha definido la totalidad de bandas presentes, se determina su presencia o ausencia en cada una de las dos cepas y el coeficiente de similitud se calcula con la siguiente fórmula:

$$S_D = \frac{2n_{AB}}{2n_{AB} + a + b}$$

donde “ $n_{AB}$ ” es el número de bandas presentes en las dos cepas, “a” es el número de bandas presentes en la cepa A pero no en la cepa B y “b” es el número de bandas presentes en la cepa B pero no en la cepa A. Otros marcadores basados en la posición de las bandas son el de Jaccard o el coeficiente de Pearson. Existen otros coeficientes de similitud que también tienen en cuenta la intensidad de las bandas. Su utilización exige que la intensidad de las bandas sea reproducible en los diferentes ensayos.

El algoritmo matemático que se utiliza más comúnmente para construir dendrogramas a partir de la matriz de similitud es el método de agrupación por pares no ponderado, utilizando promedios (*unweighted pair group method using arithmetic averages*: UPGMA). Este método asume que el “reloj molecular” es idéntico para todas las cepas y da lugar a un árbol “con raíz” (o punto de partida) a partir del cual tienen lugar las divisiones. Los dendrogramas generados con los marcadores moleculares no hay que considerarlos como una representación filogenética de las relaciones entre cepas, sino como una forma práctica de visualizar el grado de relación entre cepas e identificar grupos o *clades*. En un dendrograma, el punto de corte para considerar las cepas como relacionadas es arbitrario. En algunos casos se exige una identidad de patrones pero frecuentemente, tal como se ha comentado para el ECP, se acepta un cierto número de diferencias. La experiencia y la concordancia de sistemas de tipado ayudan a seleccionar un punto de corte adecuado.

## Bibliografía

1. Van Belkum A, Struelens M, deVisser A, Verbrugh H, Tibayrenc M. Role of genomic typing in taxonomy, evolutionary genetics, and microbial epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:547-60.
2. Kanduma E, McHugh TD, Gillespie SH. Molecular methods for *Mycobacterium tuberculosis* strain typing: a users guide. *J Appl Microbiol* 2003;94:781-91.

## Tuberculosis en personas de origen extranjero en la Comunidad de Madrid

**María Ordobás, Soledad Cañellas.** *Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid*

Según el censo de 2001, 366.099 residentes en la Comunidad de Madrid eran de origen extranjero, y las actualizaciones posteriores del padrón muestran que las personas con esta característica continúan en incremento progresivo en nuestra Región. Este hecho constituye un factor a tener en cuenta al analizar la presentación de muchas enfermedades transmisibles y sus características en nuestra Comunidad, que está cambiando en buena medida debido a esta situación.

Ejemplo de ello es la tuberculosis y por eso el Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Comunidad de Madrid ha tenido entre sus objetivos específicos el desarrollo de

estrategias de intervención dirigidas a este grupo de la población<sup>1</sup>. Aunque sin duda, la tendencia al alza de los últimos años, requiere de un esfuerzo de revisión continua por parte de Salud Pública. Es necesario el refuerzo de la Vigilancia Epidemiológica y la adecuación de las estrategias de prevención y control de las enfermedades.

En la Comunidad de Madrid, junto con la disminución de la incidencia, las situaciones de riesgo para la tuberculosis han cambiado en los últimos años. En 1994 se registraron 2198 casos frente a 1077 registrados en 2003 (datos provisionales); pasando la proporción anual de casos con origen extranjero de 4,1% en 1994 a 36,0% en 2003 (Figura 1). El Registro Regional de Casos de Tuberculosis se consolida con un año de diferencia al incluir datos de la evolución de los casos. Por ser todavía provisionales los datos del 2003, se analizan a continuación los correspondientes a 2002, siendo los últimos publicados los correspondientes a 2001<sup>2</sup>.

En el año 2002, de los 1127 casos registrados, 293 eran extranjeros, entre ellos, predominan los hombres, 166 frente a 127 mujeres, con una media de edad de 30 años y la mayoría procedentes de países de América del Sur y del norte de África.

En general, en la población inmigrante el diagnóstico se suele retrasar más, el manejo clínico puede ser más complejo y los estudios de contactos también pueden presentar mayores dificultades.

Otro aspecto a tener en cuenta es que en este grupo se pueden identificar con frecuencia factores predictivos de no adherencia al tratamiento, y se requieren acciones específicas. Estas actividades se desarrollan básicamente en el seno de la Red asistencial de la Consejería de Sanidad, con el apoyo de las redes municipales, y las organizaciones no gubernamentales. También se cuenta con una Unidad Móvil para Tratamiento Directamente Observado que se ha creado en colaboración con Cruz Roja, con el fin de supervisar los tratamientos farmacológicos acudiendo al propio domicilio del paciente o a otro lugar pactado con él. En todos los casos, la cobertu-

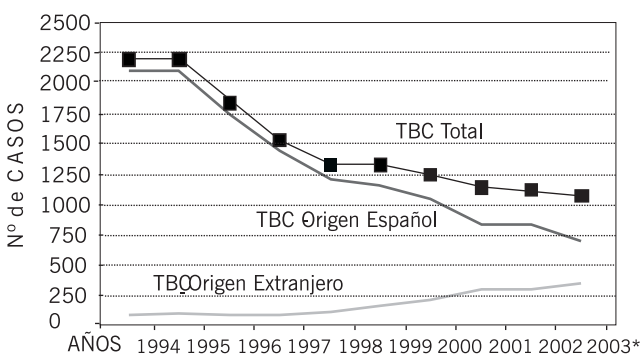
ra financiera en la compra de fármacos para la instauración de tratamientos directamente supervisados y los incentivos para apoyar la adherencia al tratamiento (billetes para el uso del transporte público y otros), corresponde a la Consejería de Sanidad. Estas acciones no difieren según el país de origen ya que entre los criterios recomendados para la inclusión en Tratamiento Directamente Observado no figura el origen extranjero.

Como medida excepcional y en aquellos casos en los que la supervisión del tratamiento, al mismo tiempo que el aislamiento respiratorio, cuando es necesario, sólo puede garantizarse en el medio hospitalario, se han elaborado varias Resoluciones del Director General de Salud Pública, Alimentación y Consumo, con objeto de llevar a cabo la hospitalización terapéutica obligatoria del paciente. Se han realizado al amparo del artículo 2 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril de medidas especiales en materia de Salud Pública.

El estudio de los contactos es una de las actividades de prevención de mayor importancia. En general el estudio de los contactos familiares se realiza en el centro sanitario que ha diagnosticado al paciente o por el equipo de Atención Primaria correspondiente. En los casos en que es necesario realizar estudiar un colectivo, y no se dispone de otros recursos, se cuenta con un equipo de enfermería que practica la prueba de tuberculina. Las personas que resultan positivas en esta prueba son derivadas a su médico de Atención Primaria para proseguir el estudio.

En conclusión, la llegada de un número elevado de extranjeros está suponiendo para la Salud Pública de la Comunidad de Madrid un reto que requiere el refuerzo y la adecuación de las estrategias de prevención y control de diversas enfermedades entre las que se encuentra la tuberculosis.

Figura 1. Distribución anual de los casos de tuberculosis registrados entre 1994 y 2003 en la Comunidad de Madrid según su origen



\*Datos provisionales

Fuente: Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Director General de Salud Pública, Alimentación y Consumo

## Bibliografía

1. Dirección General de Salud Pública. *Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública n1 64*. Madrid: Edit. Dirección General de Salud Pública 2000.
2. Comunidad de Madrid. Informe del Registro de Casos de Tuberculosis 2001. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2003;9(9):3-38.

## Casos importados y control en Barcelona

**Àngels Orcau.** *Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona*

La epidemiología de la tuberculosis (TB) en Barcelona ha cambiado en los últimos años. A principios de la década de los 90, la incidencia era 67 casos por 100.000 hb y el porcentaje de casos infectados por el VIH se situaba alrededor del 25%. Como factores de riesgo de incumplimiento del tratamiento se identificaron, el uso de

drogas por vía parenteral, la indigencia y el antecedente de ingreso en prisión<sup>1</sup>. El desarrollo de las actividades de control de la TB, destinando recursos a mejorar el cumplimiento del tratamiento, sobretudo en aquellos pacientes con mayor riesgo, y la disponibilidad de tratamientos antiretrovirales de gran actividad para los infectados por el VIH, se tradujo en un comportamiento favorable de la epidemia, con declives anuales de alrededor de un 10% anual durante toda la década.

A partir del año 2000, el declive de la incidencia cambió de tendencia, produciéndose desde entonces disminuciones anuales que han oscilado entre un 2% y un 6%. Por otro lado, las características de los enfermos también han variado, disminuyendo de manera notable los enfermos infectados por el VIH (12% en el año 2003) y aumentando progresivamente el porcentaje de enfermos extranjeros (34% en 2003).

Este cambio en la epidemiología de la enfermedad está relacionado directamente con el cambio demográfico que se ha producido en Barcelona en los últimos años, en que la población extranjera ha pasado de representar el 3,5 % del total de población en el 2000, al 12,8 % en enero de 2004<sup>2</sup>.

La incidencia de TB en 2003 ha sido de 31,8 casos por 100.000 hb, un 2,6% menos que el año anterior. En autóctonos se ha situado en 23,3/100.000 hb y en extranjeros ha llegado a 100/100.000 hb.

En las Figuras 1 y 2 se muestra la evolución de la incidencia en Barcelona en población autóctona y extranjera.

La incidencia de pacientes con TB pulmonar bacilífera se encuentra alrededor de 15 casos por 100.000 hb en 2003, siendo de 11/100.000 en la población autóctona y de 46/100.000 en la población extranjera. Este indicador presenta una evolución poco favorable en estos últimos años, con tendencia al estancamiento. Los grupos de edad que presentan incidencias más elevadas en extranjeros son el de 25 a 39 años en hombres (113/100.000 hb) y de 15 a 24 años en mujeres (72,6/100.000 hb).

La incidencia de TB no está distribuida de manera homogénea en todos los distritos de la ciudad. *Ciutat Vella*, uno de los distritos que presenta los indicadores socioeconómicos más desfavorables, presenta las tasas más elevadas en ambas comunidades ( autóctonos 67,7/100.000 hb y extranjeros 214/100.000 hb).

Por comunidades, las que presentaron las incidencias más elevadas fueron Pakistán (292/100.000 hb) Marruecos (183/100.000 hb) y Ecuador (93/100.000 hb).

Desde enero de 2003 se dispone de agentes de salud para mejorar el control de la TB en los pacientes extranjeros. Para ello hay reuniones semanales entre el coordinador de los agentes de salud, enfermería y médicos del Servei d'Epidemiologia para decidir la mejor estrategia para mejorar la adherencia al tratamiento y el estudio de contactos de cada enfermo. Se disponen agentes de salud para América Latina, África Subsahariana, Magreb y Pakistán-India. El 35% de los enfermos extranjeros diagnosticados hasta

Figura 1 . Evolución de la incidencia de TB en Barcelona. 1989-2003

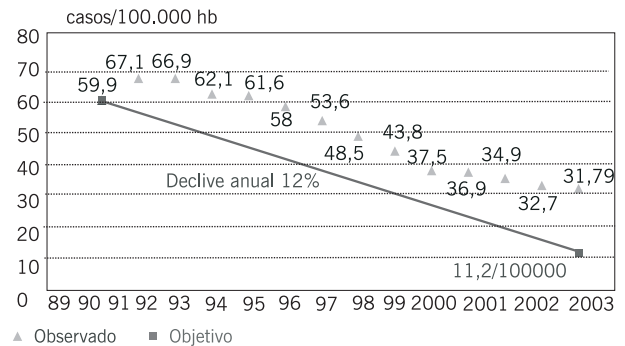
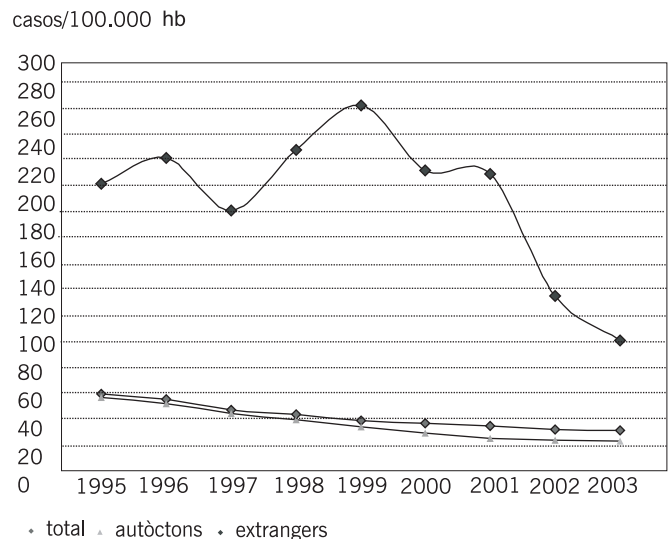


Figura 2 . Evolución de la incidencia en autóctonos y extranjeros. 1995-2003



septiembre del 2004, llevaban un año o menos en España al iniciar el tratamiento, el 17% entre uno y dos años, el 28% de dos a cinco y el 20% más de cinco años.

La tasa de cumplimiento del tratamiento en extranjeros en 2003 ha sido del 93%, mejorando respecto a la del año anterior en seis puntos porcentuales (87%). Sin embargo el cumplimiento es peor que en los enfermos autóctonos (97% en 2003).

Lo mismo ocurre con el estudio de contactos (EC). En enfermos bacilíferos en el año 2002, se estudiaron los contactos en el 80% de casos autóctonos y en el 55% extranjeros, llegando al 87% y 71% en el 2003. La mejora en el EC se ha observado en todas las comunidades.

Entre enero de 2003 y septiembre de 2004, se han detectado 698 casos de TB, de los cuales 88 (12,6%) se relacionaban epidemiológicamente en agrupaciones de 2 o más casos, la mayoría en el ámbito familiar (28 de 37 brotes, 76%). Este porcentaje fue del 9,7% en población autóctona y del 17,9% en la población extranjera ( $p=0,01$ ).

Los retos de la TB para los próximos años deben ajustarse a la nueva epidemiología de la enfermedad:

- TB importadas (inmigrantes, cooperantes)
- Disminución del retraso diagnóstico para evitar casos secundarios.
- Mejora del tratamiento de la infección tuberculosa latente.
- Generalización de los tratamientos directamente observados en pacientes con riesgo de abandono del tratamiento.
- Vigilancia de las resistencias a fármacos.
- Mejora de los recursos humanos y materiales.

En este sentido es muy importante la figura de los agentes de salud, pues pueden actuar como facilitadores para mejorar la adherencia al tratamiento de los enfermos extranjeros y el estudio de contactos, así como actuar como mediadores entre el paciente y los servicios sanitarios y de salud pública<sup>3</sup>.

## Bibliografía

1. JA Caylà, H. Galdós-Tangüis y JM Jansà. Prevención y Control de la Tuberculosis. En: Caminero Luna JA y Fernández Fau L. Actualizaciones SEPAR. Vol I. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Barcelona: *Ed JM Prous* 1995:33-60.
2. La Població Estrangera a Barcelona. Gener 2004. Departament d'Estadística. Ajuntament de Barcelona.
3. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona. Prevención y Control de las Tuberculosis Importadas. *Med Clin (Barc)* 2003;121:549-62.

## TB en inmigrantes: ¿es importada?

**Darío García de Viedma<sup>1</sup>, Fernando Chaves<sup>2</sup>, Jesús Iñigo<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Doce de Octubre,

<sup>3</sup>Consejería de Sanidad, Madrid

En los últimos años, estamos detectando un cambio en la tendencia descendente que la tuberculosis (TB) venía experimentando como resultado del control de la infección por el VIH. Este cambio descansa en el incremento de casos de tuberculosis en pacientes inmigrantes, cuya proporción se acerca o incluso supera a los casos registrados en pacientes autóctonos. Puesto que los casos extranjeros proceden de países con altas prevalencias de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es habitual asumir que la tuberculosis en inmigrantes corresponde a reactivaciones de infeccio-

nes latentes contraídas en sus respectivos países de origen. Como resultado de esta generalización, se presta poca atención a la posibilidad alternativa, que parte de estos casos pudieran ser resultado de transmisiones recientes tras la llegada del paciente a nuestro país. Del mismo modo, no se conoce la repercusión que la tuberculosis en extranjeros pueda estar teniendo sobre la transmisión en la población autóctona y se debería valorar con mayor precisión la participación de casos extranjeros y autóctonos en las cadenas de transmisión de la infección. Asimismo, con respecto a la importación de cepas de MTB urge la activación de sistemas de valoración del impacto que pueda suponer la entrada de cepas inéditas en nuestro entorno, algunas de ellas con potencial alto riesgo por su alta infectividad o multirresistencia.

Estudios realizados en países en los que la problemática de la inmigración tiene una historia prolongada, coinciden en no detectar apenas transmisión reciente entre casos extranjeros y autóctonos<sup>1-2</sup>. Sin embargo, las diferentes características socio-culturales de cada país, esenciales a la hora de permeabilizar o minimizar las relaciones entre colectivos, así como los diferentes perfiles de nacionalidades recibidos en cada caso, recomiendan no aceptar como generales las observaciones obtenidas en localizaciones geográficas específicas.

No es sencillo responder con precisión al interrogante de si la tuberculosis en extranjeros es debida únicamente a importación de infecciones contraídas en origen o si, por el contrario, puede ser en parte resultado de una infección reciente en el país receptor. En cualquier caso la respuesta, aunque sea parcial, a esta pregunta únicamente puede obtenerse mediante aproximaciones de epidemiología molecular que permitan identificar los casos candidatos a estar implicados en transmisiones recientes.

Las estrategias de epidemiología molecular<sup>3</sup>, independientemente de la metodología utilizada, se basan en el hecho de que en un análisis poblacional de casos con TB: 1) los casos de tuberculosis causados por cepas de MTB con idéntico genotipo (clusters) son candidatos a pertenecer a una cadena de transmisión reciente de la infección y 2) los casos causados por cepas de MTB cuyo genotipo no sea identificado en otro caso de la población (cepas "huérfanas") constituyen candidatos a ser reactivaciones de infecciones latentes. Por otra parte, las aproximaciones moleculares aplicadas a las rutas internacionales de transmisión de TB cuentan con herramientas enormemente útiles, como son las bases de datos globales de genotipos de MTB<sup>4</sup>. La identificación de genotipos de MTB prevalentes en ciertos países facilita la identificación de casos sospechosos de haber importado infecciones por MTB desde sus países de origen. Lamentablemente, las bases de datos internacionales no están equilibradas en cuanto a las cepas aisladas en países occidentales y aquellas correspondientes a los países de los que procede la población inmigrante que recibe nuestro país. De este modo, la aplicación de estas herramientas queda muy limitada en cuanto a la identificación de cepas importadas en nuestro contexto.

Con la finalidad de iniciar un análisis más preciso de las pautas de transmisión de TB en el contexto de la inmigración, estamos genotipando mediante RFLPIS6110 y spoligotyping las cepas de



MTB aisladas del total de la población de dos áreas sanitarias de Madrid (Area 1 y 11) y todas aquellas aisladas de los casos de TB en extranjeros procedentes de siete hospitales de Madrid capital. A pesar de que los resultados aún son preliminares, disponemos de los genotipos de un total de 478 cepas que incluyen a casos autóctonos (70%) y extranjeros (30%), lo que nos permite comenzar a diseccionar las líneas generales de la epidemiología molecular de la infección en este contexto. Hemos detectado que un 21.3% de los casos de extranjeros con TB se agrupan en clusters, con lo que son sospechosos de estar implicados en eventos de transmisión reciente de la infección tras la llegada a nuestro país. Cuando atendemos a la composición de los clusters por nacionalidades, observamos que un 13% (4/31 clusters) implica exclusivamente a casos extranjeros y un 35% (11/31) de los mismos están constituidos por casos autóctonos y extranjeros (clusters mixtos). Estos datos indican que se detectan transmisiones recientes, no sólo entre pacientes extranjeros sino, además, entre casos extranjeros y autóctonos. Cuando analizamos los genotipos de las cepas de MTB aisladas en los clusters mixtos de transmisión reciente, comprobamos que, al menos en los clusters mayoritarios, las cepas implicadas habían sido identificadas en nuestro entorno como cepas prevalentes autóctonas. Esta última observación supone la identificación de casos de transmisión reciente de TB en extranjeros causados por cepas autóctonas.

Puesto que se comienza a constatar la existencia de fenómenos de transmisión reciente entre casos extranjeros y autóctonos, es esencial activar sistemas de vigilancia de importación/transmisión de cepas de alta infectividad y/o multirresistentes. En los últimos años, se ha avanzado en la caracterización de cepas de este tipo y un ejemplo está en el conocimiento de la familia Beijing<sup>5</sup>. En nuestras áreas vigilamos la distribución de cepas pertenecientes a esta familia genética y hemos podido identificar la presencia de nueve casos infectados con estas cepas. Mediante análisis de spoligotipos y RFLP se ha detectado un evento de transmisión desde un caso extranjero, que importó una cepa Beijing, a un caso autóctono. Por tanto, urge activar mecanismos de vigilancia continuada de estos genotipos que nos permitan prever potenciales expansiones rápidas de cepas de alto riesgo, lo que debería hacerse extensivo a otras variantes de cepas multirresistentes. El desarrollo de nuevos sistemas de genotipado rápido y de aproximaciones en tiempo real a la detección genotípica de resistencias ayudarán en este cometido.

Estos resultados preliminares nos permiten aceptar que una buena parte de los casos de TB en extranjeros probablemente sean el resultado de infecciones adquiridas en sus países de origen que, bien estaban activas a la entrada al país del extranjero o bien se han

reactivado como resultado de las malas condiciones de vida que sufren muchos de estos casos. Sin embargo, al margen de estos casos que responden a las hipótesis "oficiales", identificamos que otra parte de la TB en extranjeros está implicada en eventos de transmisión reciente de la infección tras la llegada a nuestro país, lo que incrementa la complejidad de la epidemiología de la infección. Las transmisiones recientes frecuentemente no se restringen a una única nacionalidad sino que implican a otras nacionalidades, e incluso a casos autóctonos. Por último, se han detectado casos de transmisión reciente en extranjeros ocasionados por cepas autóctonas.

Es esencial avanzar en los estudios de epidemiología molecular centrados en la nueva realidad de la TB en el contexto de la inmigración, incrementar la población analizada y comparar los hallazgos en diversas regiones/comunidades. Todo ello nos facilitará la comprensión de los parámetros generales de la transmisión de la infección y desvelará las peculiaridades que la misma pueda tener en función de los diversos factores socioculturales y epidemiológicos de cada entorno específico.

### **Bibliografía**

1. Lillabaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, de Haas P, Kok-Kensen A. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low incidence country due to immigration from high incidence areas. *J Clin Microbiol* 2001;39,3:855-61
2. Dahle UR, Sandven P, Helda E, Caugant DA. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Norway. *J Clin Microbiol* 2001;39,5: 1802-7.
3. Peter F. Barnes, M.D., and M. Donald Cave, Ph.D. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. *N Engl J Med* (2003) 349:12.1149-56.
4. Filliol I, Driscoll JR, Soolingen Dv et al. A Snapshot of Moving and Expanding Clones of Mycobacterium tuberculosis and their Global Distribution Assessed by Spoligotyping In An International Study. *J. Clin Microbiol* 2003;41:1963-1970.
5. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of Mycobacterium tuberculosis: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):843-9.

### **Agradecimientos**

FIS020882, FIS030654.