

Lunes 17 de noviembre

16:50 h. Mesa 4

Innovaciones en el seguimiento de casos y de contactos

Moderadores: **Cecilia Tortajada,**
Neus Altet

Ponentes: **Francisco González Morán,**
Elvira Pérez Pérez,
Luca Richeldi, Daniel Díaz-Cabanela,
William Bishai

MESA 4

El sistema de vigilancia electrónico de la tuberculosis en la Comunitat Valenciana

Francisco González Morán, Elvira Pérez Pérez

Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico; Área de Epidemiología;
Dirección General de Salud Pública

La Dirección General de Salud Pública de la Conselleria de Sanidad de La Generalitat Valenciana ha desarrollado una herramienta para la Vigilancia Epidemiológica (Sistema AVE) de la tuberculosis, que recoge los casos de tuberculosis en tiempo real, y los analiza de forma rápida, integrando simultáneamente los datos microbiológicos, y llevando a cabo también una oportuna difusión de la información.

El Sistema AVE permite a los diferentes actores encargados de la Vigilancia de las EDO compartir y gestionar la información asociada a los distintos casos. Un caso especial dentro de la vigilancia de las EDO son los casos de tuberculosis, ya que junto a la encuesta asociada al caso, se gestiona toda la información relacionada y el seguimiento.

Dentro de las funcionalidades que dispone el Sistema AVE para la gestión de los casos de Tuberculosis, cabe destacar las siguientes:

- La introducción y modificación de los casos de tuberculosis.
- El seguimiento de la evolución de los casos de tuberculosis.
- El seguimiento de la evolución de los casos de tuberculosis en tratamiento directamente observado (TDO).
- La introducción y modificación de los contactos de tuberculosis.
- El seguimiento de los contactos.

La entrada de los casos de tuberculosis en el Sistema se realiza desde distintas fuentes de datos (Servicios de Medicina Preventiva Hospitalaria, Centros de Atención Primaria y Especialidades, Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico, Red Vigilancia Microbiológica, etc.). La primera fuente de información a través de la cual se accede al Sistema AVE es la que introduce el caso en el Sistema, compartiendo a partir de ese momento la información con los diferentes actores implicados en la gestión del caso, ya que se accede a un repositorio único de información.

Una vez notificado al Sistema, el facultativo o técnico que ha declarado el caso se encargará de completar la encuesta del caso de TBC, añadiendo los contactos del

caso. Para ello desde la propia encuesta se dispone de una serie de funcionalidades relacionadas con los contactos del caso como: listar contactos, modificar un contacto, añadir contacto, imprimir contactos, borrar contacto, etc.

Junto con la información asociada al caso y sus contactos, el Sistema dispone de una serie de opciones que permiten completar la encuesta con la evolución del caso y de sus contactos asociados. Con el objetivo de facilitar la cumplimentación de la evolución del caso, el Sistema dispone de una opción para conocer, a la persona encargada de la gestión del caso, y el momento en el que se debe completar la encuesta con la información asociada a la evolución del caso. Para conseguirlo el Sistema tiene en cuenta el periodo en el que se debería haber completado los datos de la encuesta referidos a la evolución, y que todavía se encuentran sin cumplimentar por la persona encargada, y crea un aviso que puede ser consultado y utilizado a modo de agenda para completar la evolución de los casos.

La integración de SIA (Atención Primaria, y Centros de Especialidades) en el Sistema AVE pretende reducir el tiempo de llegada de las notificaciones de los casos de tuberculosis desde la fuente declarante (consulta del Médico de Atención Primaria), a Vigilancia Epidemiológica con el fin de que las medidas de control se establezcan en tiempo oportuno.

Este diseño permite que a partir de la sospecha diagnóstica de un caso de tuberculosis por el Médico de Atención Primaria (MAP), el sistema envíe un aviso directamente al AVE, que a continuación muestra la encuesta de Tuberculosis para su cumplimentación en la consulta de Atención Primaria; de esta forma se realiza la comunicación de la TBC de una forma más ágil, y se reduce el tiempo del proceso de declaración y su complejidad.

Otro objetivo a cubrir es dar la posibilidad al MAP de realizar un mejor seguimiento de los casos de TBC que ha diagnosticado y notificado teniendo disponible, a través de las encuestas del AVE, la información recogida por Vigilancia Epidemiológica.

La integración SIA-AVE, además de incorporar la declaración de la tuberculosis, permite gestionar las fichas de los contactos de los casos de tuberculosis declarados por el mismo médico, o pertenecientes a cualquiera otro caso que a su vez ha sido declarado por otra vía, o que no corresponde a su cupo médico.

La vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en el hospital

Los casos de tuberculosis se declaran bajo sospecha diagnóstica y los resultados microbiológicos de los casos de tuberculosis entran en el sistema AVE desde la RedMIVA, y el epidemiólogo del Centro de Salud Pública correspondiente crea encuesta de caso a partir de la información que consta en RedMIVA.

El Sistema AVE está diseñado para que los médicos de los servicios de Medicina Preventiva hospitalarios realicen los estudios de “contactos familiares” de los casos de tuberculosis hospitalizados en sus respectivos hospitales. De esta forma, ante la notificación de un caso de Tuberculosis, los profesionales de los Servicios de Medicina Preventiva:

- Encuestan al enfermo, cumplimentando la encuesta epidemiológica, que han sacado previamente de las “encuestas en blanco” del AVE.
- Identifican todos los contactos del enfermo.
- Preparan la citación de los “*contactos familiares*” para su estudio donde se haya determinado en función de la disponibilidad de recursos y preparación técnica (Preventiva, Neumología, Epidemiología).
- Declaran el caso, si no hubiera sido declarado previamente.
- Complimentarán cada una de las fichas de los “*contactos familiares*” identificados para hacerlas accesibles a su gestión.

Los técnicos de la Vigilancia Epidemiológica de los Centros de Salud Pública son los responsables de la gestión de los casos notificados y de los contactos estudiados independientemente del profesional que notifique el caso o el que realice el estudio de los contactos en el Sistema AVE.

Cuando el caso no está hospitalizado porque ha sido dado de alta en el hospital los profesionales de los Servicios de Medicina Preventiva, revisan la historia clínica del enfermo, de la que recogerán información, que seguidamente trasladan a la encuesta epidemiológica, e introducen en el Sistema AVE la información de la encuesta epidemiológica.

Esta última situación supone que los técnicos de la vigilancia epidemiológica de los Centros de Salud Pública clasifican el caso en Probable-Confirmado, contactan con el enfermo para la realización de la encuesta epidemiológica, completan la encuesta de caso en el AVE, y se responsabilizan de la gestión del estudio de contactos del caso, independientemente del profesional que realice el estudio de los contactos.

Bibliografía

- González Morán F, Vanaclocha Luna H, Escolano Puig M, Martín-Sierra Balibrea M, Pérez Pérez E, et al. *Análisis de Vigilancia Epidemiológica. Manual de la aplicación informática*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2005
- *Guía para la Vigilancia y el Control de la tuberculosis*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2007.
- National Electronic Disease Surveillance System Working Group. National Electronic Disease Surveillance System (NEDSS): a standards-based approach to connect public health and clinical medicine. *J Public Health Manag Pract*. 2001;7(6):43-50.
- *Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunitat Valenciana; Manual de usuario del sistema de información*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2006.
- Ternhag A, Tegnell A, Lesko B, Skaerlund K, Penttinen P. Basic Surveillance Network, a European database for surveillance data on infectious diseases. *Euro Surveill*. 2004;9(7):19-22.

Update on IGRA

Luca Richeldi

University of Modena and Reggio Emilia. Modena (Italy)

The interferon gamma release assay (IGRA) (QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB) is a new generation of diagnostics for latent tuberculosis infection. IGRA detect *M. tuberculosis* infection

by provoking the host cellular reactions of acquired sensitivity. Like the skin test, they do not distinguish between latent infection and tuberculosis disease. However, IGRA differ from the skin test in 3 ways: use precisely defined antigenic mixtures that are either synthesized or genetically engineered; the antigenic challenge occurs *ex vivo* in anti-coagulated whole blood or purified blood white cells; and the cellular reaction is from a subset of T-cells and their production of a single cytokine, interferon-gamma. These differences confer the potential benefits and disadvantages of the assays.

The antigenic mixture has been chosen to take advantage of the difference in the genetic makeup of *M. tuberculosis* and of Bacille Calmette-Guérin (BCG). The genomic sequence "region of difference one" (RD1) is absent from BCG but present in *M. tuberculosis*. Two (T-SPOT.TB) or three (QuantIFERON-TB Gold In-Tube) antigenic proteins encoded by RD1 are incorporated into the commercial assay; therefore the tests are less likely to yield a false-positive result in patients vaccinated with BCG. Use of a blood test instead of a skin test eliminates the requirement for a second visit for reading, and the inconsistencies in test administration and interpretation that are more common with skin testing. The PPD injected during skin testing can itself boost sensitization, but with IGRA the antigenic stimulation is *ex vivo* and available evidence suggests that the results of the blood assay are minimally boosted, if at all, by previous tuberculin skin tests. On the other hand, as with any blood test, IGRA are susceptible to errors in specimen management and laboratory methods. In addition, this assay introduces a new category of results (so called "indeterminate" or "invalid"), for which optimal interpretation and management have not been determined. The sensitivity of the blood assay is overall similar to that of the skin test for detecting infection in patients who have confirmed tuberculosis and the estimated specificity is higher than that of a skin test. However, there is the theoretical risk that the reliance on fewer antigens compared to the skin test might make the blood assay less sensitive than the skin test. Studies comparing the two methods in special high-risk populations such as the immunocompromised and children are still limited, but quickly growing in quality and number. Obviously, negative IGRA results should be interpreted with particular caution in patients with impaired immune function and those at greater risk for severe tuberculosis disease. IGRA offers several advances over the century-old tuberculin skin tests in the diagnosis of either active and latent tuberculosis infection. They require only a single visit, and are less susceptible to cross-reaction due to BCG vaccination or to infection with non-tuberculous mycobacteria. Since the cost is more than a skin test, it has been proposed that the most economic use might be as a follow-up to a positive skin test; however, it is likely that different strategies will be applied to groups with different risks.

Brotos de tuberculosis en niños

Daniel Díaz Cabanela

UTB Servicio de Neumología. CHU de A Coruña

En una situación epidemiológica como la nuestra, los niños están muy mayoritariamente libres de infección tuberculosa, por lo que la enfermedad activa en ellos, indica la transmisión activa y reciente en un entorno cercano. En Galicia se ha documentado la presencia de casos asociados en el 53% los enfermos de menos de 14 años.

La agregación de los niños en guarderías y centros de educación infantil, propicia brotes con características de microepidemias cuando concurre la presencia de un enfermo bacilífero con otros factores de riesgo, determinadamente el retraso diagnóstico.

En nuestra experiencia desde que en 1996 se estableció el Programa Galego de prevención e control da tuberculose (PGTB), habíamos abordado 5 microepidemias escolares que implicaron a 2 guarderías y dos colegios de enseñanza media. En conjunto los estudios de contactos correspondientes abarcaron a 1.477 personas y se detectaron 49 enfermos. También el retraso diagnóstico de enfermos bacilíferos fue el factor de riesgo determinante en los 5 brotes.

Los círculos concéntricos predijeron significativamente los riesgos de infección tuberculosa. La tipificación genética de las cepas implicadas detectó vías de transmisión complejas no detectables en estudios convencionales.

Recientemente hemos asistido a un sexto brote, por el número de casos secundarios (34 enfermos y 44 infecciones latentes) el más importante, pero también con peculiaridades especiales:

Caso Índice: Profesora de actividades extra escolares en 1 guardería y tres colegios. Tuberculosis pulmonar bacilífera. Cepa sensible a fármacos antituberculosos de 1º línea. Retraso diagnóstico (síntomas) dos a tres meses.

Expuestos: 114 niños de una guardería infantil (Edades: 6 meses a 3 años) Tiempos de exposición directa: 20 a 100 minutos/semana. Permanencia del caso índice en el edificio 300 minutos/semana.

72 niños de tres colegios de E infantil y E Primaria (Edades de 3 a 9 años) Tiempos de exposición directa: 120 minutos/semana.

Método: Estudio de contactos convencional en condiciones de programa.

Primer círculo: Niños con contacto directo. Segundo círculo: Niños que utilizaron la misma aula inmediatamente después que el caso índice.

Resultados

Primera fase: Tres días después del diagnóstico se estudiaron 186 niños. 167 (90%) resultaron Mantoux negativo. 7 (4%)

fueron diagnosticados de TB activa y otros 12 (6%) de infección latente. Ninguno de los niños estudiados estaba vacunado con BCG.

En las cuatro semanas siguientes 4 de los niños con Mantoux negativo desarrollaron enfermedad por lo que 5 semanas después del diagnóstico del caso índice se implementó un nuevo protocolo urgente que incluyó un segundo Mantoux y evaluación clínica y radiológica de todos los expuestos:

Se estudiaron a 167 niños del primer círculo. 126 (75%) seguían con Mantoux negativo pero 16 (9,5%) estaban enfermos y 25 (15%) tenían infección latente.

Círculos de riesgo menor

47 niños no tuvieron contacto directo con el caso índice, pero utilizaban la misma aula inmediatamente después y durante una hora: 2 (4%) resultaron enfermos, 5 (11%) con infección latente.

15 niños utilizaban también la misma sala inmediatamente después que el caso índice un tiempo máximo de 15 minutos. Ninguno resultó infectado.

Solamente este último grupo mostró un riesgo significativamente más bajo para infección y enfermedad. Las diferencias no fueron significativas por grupos de edades y sexos.

No hubo ninguna baciloscopia positiva y solamente se obtuvieron cultivos positivos en tres muestras de jugo gástrico y en una de esputo.

Ninguno de los niños con Mantoux negativo persistente fue diagnosticado de TB, todos ellos mostraron radiología sin alteraciones sugerentes.

En total se estudiaron 248 niños con edades entre seis meses y nueve años, 29 resultaron enfermos y 44 infectados. En el primer mes de seguimiento 5 (12%) de estos 44 infectados desarrollaron enfermedad elevando a 34 el total de casos secundarios adscritos a este brote.

Tratamientos

Quimioprofilaxis primaria (QP): 120 niños con Mantoux negativo se les indicó QP con isoniacida pero la mayoría no la iniciaron hasta cinco semanas después del aislamiento del caso índice, solamente uno convirtió el Mantoux en el retest.

Tratamiento de la infección latente (TIL): Indicamos 44 tratamientos con isoniacida durante seis meses, fueron bien tolerados y los cumplimientos buenos pero 5 (12%) de los niños evolucionaron precozmente a TB activa.

Tratamiento de la enfermedad: Los cinco niños con fracaso del TIL fueron tratados con cuatro fármacos (RHZE) el resto con tres fármacos (RHZ), se individualizaron las dosis de acuerdo con el peso y en la mayoría utilizamos fórmulas magistrales de solución oral de pirazinamida e isoniacida.

Todos los niños evolucionaron favorablemente y no observamos problemas de toxicidad.

Comentarios y conclusiones

Es conocido que la infección – enfermedad tuberculosa en niños es un proceso único que puede interrumpirse en alguna

de sus fases patogénicas. El riesgo de evolución inmediata a enfermedad en los niños infectados es máximo en el primer año de vida (30-40%) sigue siendo significativo en el segundo (10-20%) y decrece a partir de los 5 años de edad. En el brote que describimos llama la atención que con tiempos de exposición relativamente cortos propagación de la enfermedad fue mucho más extensa que en otras observaciones similares.

El Mantoux es una prueba muy sensible para detectar la infección tuberculosa y en un contexto como el estudiado muy específica, pero el periodo ventana fue suficiente para que la enfermedad se desarrollase en 20 niños en los que previamente no se había detectado la infección. Esta es la base que justifica la indicación de quimioprofilaxis primaria a niños expuestos con tuberculina negativa. El brote comentado ilustra que esta indicación debe ser imperativa y precoz en niños expuestos a TB.

Los IGRAs apuntan una mayor precocidad para detectar la infección y el riesgo de enfermedad en este sentido podrían ser una alternativa o un valioso complemento del Mantoux.

Sorprendentemente, en contra de la experiencia y de lo recogido en la literatura 5 (12%) de los niños han desarrollado precozmente la enfermedad a pesar de estar recibiendo isoniacida como tratamiento de su infección latente (TIL). Si asumimos que las dosis y la toma de medicación fueron correctas tres hipótesis pueden explicar el fracaso del tratamiento de la infección.

- El diagnóstico de infección latente fue erróneo en estos niños y realmente ya estaban enfermos cuando se indicó en tratamiento.
- Hemos realizado un seguimiento radiológico que normalmente no se realiza en TIL. Cabe la posibilidad de que la radiografía haya detectado en estos niños una situación pasajera que acabaría resolviéndose con la monoterapia con isoniacida.
- La isoniacida, el fármaco más bactericida contra tuberculosis puede resultar insuficiente en situaciones de infección anormalmente virulenta.

Para todas estas hipótesis comparece como adecuada la asociación de rifampicina e isoniacida que, con 3-4 meses de tratamiento, ha demostrado una seguridad y eficacia similares al tratamiento de 6-9 meses con isoniacida y permitiría abordar con más tranquilidad situaciones de incertidumbre diagnóstica en niños infectados de TB.

Nos llamó la atención el alto riesgo de los niños que sin estar en contacto directo con el caso índice si que utilizaron la sala todavía contaminada. Esta observación apoya la recomendación de extender los estudios de contactos en colegios más allá de los grupos más directamente implicados.

Limitaciones

La mayor limitación de este estudio es no haber agotado en la primera fase del todas las posibilidades diagnósticas en todos los expuestos y no haber establecido con suficiente firmeza la indicación y el control de las quimioprofilaxis.

Conocida la escasa sensibilidad de la bacteriología el diagnóstico se basa en la exposición a TB, la conversión tuberculínica, la radiología y la clínica, siempre planea la posibilidad de errores

diagnósticos. En la guardería coincidió el brote de TB con un brote viral con sintomatologías indistinguibles, disminuyendo el valor de la clínica como herramienta diagnóstica y posiblemente la sensibilidad del Mantoux.

Mantenemos dudas de infradiagnóstico en dos de los niños que desarrollaron TB a pesar de estar recibiendo TIL. De acuerdo con las respuestas al tratamiento y las evoluciones radiológicas creemos que uno de los niños diagnosticado de adenitis hilar realmente no estaba enfermo.

La mayoría de los niños no infectados comenzaron la quimioprofilaxis 5 semanas después del aislamiento del caso índice, solamente uno de ellos convirtió su tuberculina, pero no podemos atribuir el buen resultado a la QP ya que para entonces muchos ya estarían definitivamente libres de infección.

Referencias

- Ballaz Quincoces A, et al. Estrategia de estudio de contactos con Quantiferón: Impacto sobre la quimioprofilaxis y efecto empuje de la tuberculina. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(Espec Congr):169.
- Dirección Xeral de Saúde Pública. *Características dos casos de tuberculose de Galicia. Anos 2005 e 2006. Evolución no período 1996-2006*. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, 2008.
- Doyle YG, et al. Factors contributing to the cause to a community outbreak of tuberculosis. *Journal of Public Health* 2004;26(2):193-6.
- Grupo de estudio de Contactos de la Unidad de investigación en tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-6.
- Marcos Rodríguez PJ, et al. Microepidemia de tuberculosis en 5 brotes escolares: Importancia de la tipificación genética de las cepas en su evaluación e interpretación. *Arch Bronconeumol* 2007;43(11):611-6.
- Panickar JR, Hoskyns W. Treatment Failure in TB. *Eur Respir J* 2007;29: 561-4.

Connecting the dots from bench to bedside: How is basic science advancing our ability to control TB?

William Bishai

Professor. Co-Director, Center for Tuberculosis Research. Dept. of Medicine, Div. of Infectious Diseases. Johns Hopkins School of Medicine. Baltimore

More than 125 years since the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* as the causative agent of tuberculosis, 2008 will see more lives lost due to tuberculosis than any previous year in history. This occurs despite the availability of effective therapy for drug-susceptible tuberculosis which has reduced the incidence of tuberculosis in Western countries to all time record lows. The

reasons for this shocking failure to control tuberculosis globally pivot on the difficulty of providing sustained, properly-dosed, multi-drug antimicrobial therapy in developing countries. Worse, our inability to provide sustained, properly-dosed, multi-drug antimicrobial therapy for tuberculosis has spawned drug-resistant tuberculosis including the newly recognized emergence of extensively drug resistant (XDR) tuberculosis in precisely the parts of the world which are least equipped to deal with it. The result, though predictable, is no less disturbing: high rates of rapidly fatal tuberculosis with an estimated 1.6 million deaths worldwide annually, 8.8 million new cases of tuberculosis disease (including nearly 0.5 million MDR-TB cases and 40,000 XDR-TB cases), and more than 2 billion people with "latent" tuberculosis infection.

Tuberculosis basic science research has enjoyed a 15-year "renaissance" since the early 1990s when funding agencies recognized the gravity of TB as a public health threat. Now, we are well into the XDR-TB threat. New tools for diagnostics, therapeutics, and prevention will need to come from basic science. With the availability of the *Mycobacterium tuberculosis* genome sequence for a full decade, primary mechanisms of pathogenesis by tubercle bacilli are coming into focus. These include the identification virulence effector molecules and specialized delivery systems for these effector molecules which together lead to a blockade of intracellular signaling in macrophages and the subsequent pathways of antigen presentation and acquired immunity. Genomic and proteomic tools have fostered high-throughput approaches to characterizing bacterial and host genes involved in this interplay. Additionally, advances have been made in understanding the pathogenesis of granulomatous lesions and the establishment of persistent infections. The progress in basic science offers routes for innovation in the fields of diagnostics, therapeutics, and vaccine development for tuberculosis.

This presentation will review advances that have been made in understanding the molecular pathogenesis of TB, the etiology of latency, animal models including the question of modeling host-to-host transmission, and finally in identifying surrogate markers for TB disease progression.

Bibliography

1. Dannenberg AM, Jr. *Pathogenesis of Human Pulmonary Tuberculosis: Insights from the Rabbit Model*. Washington DC: ASM Press 2006.
2. Jain SK, Lamichhane G, Nimmagadda S, Pomper MG, Bishai WR. Antibiotic treatment of tuberculosis: old problems, new solutions. *Microbe* 2008;3:285-92.
3. Lamichhane G, Bishai W. Defining the 'survivasome' of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med* 2007;13:280-2.
4. Yoder M, Lamichhane G, Bishai WR. Cavitary tuberculosis: the holy grail of disease transmission. *Current Sci* 2004;86: 101-8.