

MESA: Estudio de contactos

Moderadores: **Julià González.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

Juan Bellido. *Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón. CIBER de Epidemiología y Salud Pública.*

Mejora de la efectividad de los programas de cribado, diagnóstico y tratamiento de la ITL: disminuyendo la cascada

Eduardo Briones Pérez de la Blanca

Unidad de Salud Pública. Distrito Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla.

Correspondencia:

Eduardo Briones

E-mail: eduardobrionespb@gmail.com

La epidemiología de la tuberculosis en los países de baja incidencia se caracteriza por una menor transmisión en la población general pero con mayor concentración de casos en los grupos más vulnerables con baja accesibilidad al sistema sanitario (inmigrantes, personas sin hogar, usuarios de drogas y alcohol, presos, personas infectadas por el VIH, etc.). A medida que disminuye la incidencia, aumenta la proporción de casos generados por la progresión de infección tuberculosa latente (ITL) y se considera que mientras persista este reservorio la eliminación de la tuberculosis no será factible^{1,2}. Las recomendaciones de OMS y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias para controlar la TBC en los países de baja incidencia ponen el énfasis en la detección y el tratamiento de la ITL mediante la investigación de contactos y el cribado de colectivos de mayor riesgo.

La ITL se define forma operativa como un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, sin evidencia de enfermedad activa (reactividad de la prueba de la tuberculina (PT) o de un test de liberación de interferon gamma (IGRA)). Según estimaciones recientes, se considera que la ITL afecta en torno a un 23% de la población mundial³. De acuerdo con este estudio, la prevalencia de ITL en la región europea se estima en el 13,7% de la población, siendo la proporción de infecciones en niños menores de 15 años del 2% y la proporción de ITL resistente a isoniacida del 29,5%. Según este estudio, en España se encontraría en situación de ITL el 6,2% de la población, lo que supone que padecen este

problema 2.880.000 habitantes, situándose en más del 20% en la población mayor de 50 años.

Estudios realizados en nuestro país han mostrado prevalencias elevadas de ITL en colectivos específicos como: contactos recientes, población penitenciaria, inmigrantes recientes y personal sanitario. La prevalencia de la ITL en los presos de España se ha situado en varios estudios por encima del 50% y en población inmigrante se presentan prevalencias de ITL que oscilan entre el 5 y el 72%, en función de la zona de procedencia o del test utilizado. En personal sanitario, los estudios publicados presentan prevalencias 10-40%, dependiendo de los colectivos profesionales y su exposición al riesgo.

El control de la ITL es un proceso complejo con múltiples pasos que comienzan con la identificación de los pacientes candidatos al cribado de ITL, continúa con la realización de las pruebas, decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento y el seguimiento posterior hasta la finalización del tratamiento. Recientemente, se ha planteado analizar este proceso en términos de "cascada de atención", analizando cada uno de los pasos y las pérdidas en efectividad. Alsdurf y cols. revisaron 58 estudios sobre el proceso asistencial de ITL encontrando que las etapas en la que se producen mayores pérdidas fueron: la indicación y realización de las pruebas en los candidatos (28,1%), completar la evaluación médica (28,2%) y la indicación de tratamiento entre los positivos (21,0%). Solo el 18,8% de los casos identificados completaron el proceso hasta la finalización del tratamiento⁴.

Es importante destacar que buena parte de las pérdidas se produjeron antes del inicio del tratamiento y se asociaron a diversas barreras relacionadas con los pacientes, con los profesionales o con los recursos disponibles. Entre los factores asociados a las pérdidas en la cascada se encuentran: incapacidad para identificar y contactar a los candidatos de cribado, falta de conocimientos actualizados en los profesionales sobre la importancia de la ITL y su manejo adecuado, baja percepción del riesgo asociado a ITL, barreras idiomáticas y culturales, miedo a las consecuencias administrativas entre inmigrantes y trabajadores, dificultades de acceso a los servicios sanitarios (cobertura sanitaria, demoras en las pruebas), escasa coordinación entre los programas de tuberculosis y los servicios asistenciales, efectos adversos del tratamiento y larga duración, etc. Por el contrario, las situaciones con menores pérdidas se producen en personas inmunocomprometidas, en los estudios de contactos y con el uso de pautas cortas basadas en rifampicina.

Otros estudios sobre esta cascada en ITL también han mostrado que las pérdidas ocurren principalmente antes de la indicación del tratamiento, señalando que las intervenciones dirigidas a mejorar la adecuación del diagnóstico y la indicación del tratamiento tienen un mayor impacto en la mejora de los resultados, dado que se consigue encauzar el proceso y transmitir la importancia de su finalización⁵.

Diferentes organismos internacionales han puesto el énfasis en la necesidad de contar con programas organizados para el cribado de la ITL, priorizando los grupos de población con mayor riesgo y desarrollando estrategias específicas. El Centro Europeo para el Control de las Enfermedades (ECDC) ha publicado recientemente las recomendaciones aplicables para la elaboración y desarrollo de programas de control de la ITL⁶. Las principales líneas son:

- Identificación de los grupos de riesgo de ITL y/o de progresar a enfermedad activa.
 - Definir la estrategia diagnóstica: selección de las pruebas y del algoritmo más adecuado para cada grupo de riesgo, incluyendo indicación de tratamiento y medidas de implementación y adherencia.
 - Tratamiento de ITL usando pautas que sean efectivas y promuevan la adherencia, considerando las cuatro alternativas actuales.
 - Implementación de estrategias centradas en el paciente y de gestión de casos. Intervenciones que tengan en cuenta las circunstancias de la persona y su bagaje cultural y de valores.
- Educación para la salud efectiva y comunicación con los profesionales para incrementar el interés por el problema.
 - Monitorización y evaluación del programa: sistemas de información adecuados para evaluación periódica de indicadores y medición de resultados.

En nuestro entorno, contamos con poca información sobre el proceso completo de manejo de la ITL y los resultados obtenidos en distintos grupos, con pocos datos incluidos en los sistemas de información de vigilancia epidemiológica. El plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, publicado este año, incluye como línea de acción el seguimiento de los contactos hasta finalizar el estudio coordinado por los servicios de Salud Pública. Propone como indicadores la proporción de personas con test positivo para ITL candidatas a tratamiento que lo inician y la proporción de personas que han iniciado tratamiento de ITL que lo han completado.

Reducir la cascada y evitar la aparición de nuevos casos va a requerir reforzar el enfoque de salud pública, incluyendo una evaluación previa de la situación, identificación de barreras, intervenciones dirigidas a pacientes y a profesionales con objetivos y monitorización periódica, contando con todos los actores implicados en este proceso.

Bibliografía

1. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):928-52
3. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002152. eCollection 2016 Oct. Review. PubMed PMID: 27780211; PubMed Central PMCID: PMC5079585.
4. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1269-1278. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X. Epub 2016 Aug 10. Review. PubMed PMID: 27522233.
5. Barss L, Menzies D. Using a quality improvement approach to improve care for latent tuberculosis infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Oct;16(10):737-747. Doi: 10.1080/14787210.2018.1521269. Review. PubMed PMID: 30318977.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. [Internet] Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 [accedido 9 de febrero de 2019].

Resultados preliminares sobre estudio de contactos en Cataluña

Pere Godoy^{1,2,3}, Ignasi Parrón¹, Àngels Orcau⁴, Irene Barrabeig¹, Blanca Prats¹, Mónica Querol¹, Nuria Follia¹, Miquel Alsedà^{1,3}, Laura Clotet¹, Gloria Ferrús¹, Miriam Ros¹, María Sabater¹, Sofía Minguell¹, Neus Camps¹, Joaquim Ferras¹, Pere Plans^{1,2}, Diana Toledo², Joan Pau Millet^{2,4}, Maria Rosa Sala¹, Gloria Carmona¹, Mireia Jané^{1,2}, JA. Caylà⁵, Àngela Domínguez⁶

¹Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³IRBLleida. Universidad de Lleida. ⁴Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁵Fundación uITB. ⁶Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Introducción

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que en 2018 afectó a 10 millones de personas y ocasionó 1,5 millones de muertos. Uno de los Objetivos del Desarrollo adoptados por las Naciones Unidas en el año 2017 es la eliminación mundial de la TB para el año 2050².

La adopción de este objetivo ha generado un interés en los factores de riesgo de la ITL¹, en la TB y en el conocimiento de la efectividad del tratamiento de la ITL² (TITL). Los contactos de los enfermos con TB, en comparación a la población general, presentan un riesgo alto de infección y también de progresión a enfermedad. Para los contactos recientemente infectados, el riesgo de presentar TB es máximo en los primeros años. Algunos estudios realizados en países con baja incidencia de TB han situado el riesgo de TB a los 5 años entre cohortes de contactos, entre el 9,5% y el 14,5%^{3,4}. Asimismo, la incidencia de TB entre los contactos de casos de TB pulmonar es muy superior a la de la población general, observándose incidencias de 355/100.000 personas-año de seguimiento en personas no tratadas de ITL⁵.

Se han sugerido dos grandes tipos de determinantes de la aceptación y el cumplimiento del TITL: Por un lado, los factores relacionados con aspectos clínicos y los efectos secundarios de los fármacos, y por otro los factores demográficos, sociales, conductuales y de organización de su provisión.

El objetivo del trabajo es presentar resultados preliminares de un proyecto de investigación que tiene como objetivo general estudiar la incidencia y factores de riesgo de TB en una cohorte de contactos de casos incidentes de TB pulmonar diagnosticados en Cataluña el año 2019 y 2020 y determinar los factores asociados a la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la infección

tuberculosa latente. En este trabajo se presentan resultados descriptivos de los primeros 9 meses del proyecto.

Diseño y métodos

Los métodos de este trabajo se han publicado previamente. De forma resumida son los siguientes. Se realizó un estudio de cohorte de los contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña desde el 01/01/2019 hasta el 30/9/2019. Se tiene previsto seguir a los contactos hasta el 30/09/2021 para conocer la aceptación y cumplimiento del tratamiento de la ITL y la incidencia de la TB.

Población y muestra: La población de estudio fueron los contactos de todos los pacientes nuevos de TB pulmonar en Cataluña censados por la red de vigilancia epidemiológica.

Criterios de inclusión: Persona identificada como contacto de primer, segundo o tercer círculo de caso de TB pulmonar por los profesionales de las unidades de vigilancia epidemiológica participantes.

Se recogieron información de variables del caso índice y de los contactos. Las Variables dependientes fueron presentar ITL, enfermedad, la aceptación del tratamiento de la ITL y el cumplimiento.

Recogida de información cada caso de TB declarado al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) fue validado por los servicios de epidemiología que reúnen la información epidemiológica e identificaron y censaron a todos los contactos de riesgo. Posteriormente, realizaron o coordinaron los estudios de contactos. Cuando un contacto es estudiado, se incorpora a la cohorte y se registra la información.

Análisis de datos: se ha calculado la prevalencia de ITL y de tuberculosis entre los contactos. Los factores asociados a

riesgo de ITL se han determinado mediante el cálculo de la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95%. La existencia de asociación estadística se ha determinado mediante el grado de significación estadística (*p*) con la prueba de chi-cuadrado.

Resultados

A partir de 224 casos de tuberculosis pulmonar se censaron 1959 contactos, de los cuales el 45,4% (851/1876) fueron mujeres y con una edad media de 30,5 años (DE=135,5). Un porcentaje importante eran inmigrantes (36,5%), fumadores (28,3%) y consumidores de riesgo de alcohol (4,5%). El 3,6% eran diabéticos, el 1,5% tenían insuficiencia renal crónica y el 0,7% estaban infectados por el VIH.

Se detectaron 37 casos nuevos de tuberculosis. La prevalencia de ITL fue del 30,3% (531/1755) y fue superior en hombre (34,2% *versus* 25,2%; *p*<,001), en el grupo de 45 a 64 años respecto al de 0-4 años (41,3% *versus* 7,5%; *p*<,001) y los vacunados con BCG (51,6% *versus* 23,2%; *p*<,001). La prevalencia de la infección se asoció con el tiempo de exposición al caso índice. La prevalencia fue superior en los expuestos >6 horas diarias respecto a la exposición semanal de >6 horas (40,4% *versus* 16,7%; *p*<,001), en los convivientes (44,8% *versus* 23,2%; *p*<,001) y en los familiares en comparación a la exposición en escuelas (41,7% *versus* 10,5%; *p*<,001). La prevalencia de ITL también se asoció con la exposición al tabaco (53,8% *versus* 29,8%; *p*<,001), exposición al alcohol (50,0% *versus* 40,5%; *p*<,04) y tener diabetes (62,1% *versus* 35,1%; *p*<,001) (Tabla 1).

En 401 (20,5%) contactos se prescribió algún tratamiento preventivo: en el 16,2% se realizó tratamiento de la infección probable y en el resto tratamiento de la infección tuberculosa latente. El tratamiento fue aceptado por el 93,0% de los contactos y lo cumplieron el 88,8%.

Conclusiones

El estudio ha permitido censar a un número elevado de contactos (8,7 x caso) y una alta prevalencia de ITL (30,3%). También se ha detectado un número importante de casos de tuberculosis entre los contactos estudiados (2,7%).

El riesgo de ITL se ha asociado al tiempo de exposición al caso índice como señalan los estudios clásicos y este riesgo se incrementó con el hábito tabáquico, el consumo de riesgo de alcohol y presentar diabetes.

Todo y la baja indicación, la aceptación del tratamiento de la ITL es elevada. El cumplimiento también se considera elevado (88%) aunque si se tienen en cuenta en el denominador los casos de los que no se dispone de información el cumplimiento baja al 55,9%.

Tabla 1. Características de los contactos de casos de tuberculosis pulmonar estudiados en Cataluña, 1/1/2019-15/9/2019.

Variables de los contactos	Infección tuberculosa latente % n/N	OR ^a	95% CI ^b	p-value ^c
Total	30,3 (531/1755)			
Sexo:				
Hombre	34,2 (326/957)	1,5	1,2-1,9	<.001
Mujer	25,2 (199/790)	1,0	Referencia	
Edad (años)				
0-4	7,5 (3/40)	1,0	Referencia	
5 - 17	28,6 (63/220)	4,9	1,6-20,8	<.001
18 -29	24,5 (65/265)	4,0	1,3-16,8	,005
30 - 44	28,0 (98/350)	4,8	1,6-20,0	<.001
45 - 64	41,3 (121/293)	8,7	2,9-36,0	<.001
> 64	27,3 (18/66)	4,6	1,3-20,7	,005
Inmigrante				
Sí	44,4 (343/772)	3,4	2,7-4,2	<.001
No	19,1 (188/983)	1,0	Referencia	
Vacuna BCG				
Si	51,6 (131/254)	3,5	2,6-4,7	<.001
No	23,2 (183/787)	1,0	Referencia	
Intensidad exposición				
Diaria:	40,4 (311/769)	3,4	2,5-4,6	<.001
>6h x día				
Diaria:	23,4 (92/393)	1,5	1,1-2,2	<.01
<6h x día				
Semanal	16,7 (60/358)	1,0	Referencia	
>6h x semana				
Semanal	24,1 (35/145)	1,6	1,0-2,5	0,03
<6h x semana				
Ámbito exposición				
Familiar	41,7 (314/753)	6,1	3,9-9,7	<.001
Escolar	10,5 (24/228)	1,0	Referencia	
Empresa	23,3 (158/678)	2,6	1,6-4,3	<.001
Lúdico	32,6 (14/43)	4,1	1,9-8,8	<.001
Conviviente				
Sí	44,8 (286/638)	2,7	2,2-3,4	<.001
No	23,2 (207/893)	1,0	Referencia	
Tabaquismo				
Fumador	53,8 (156/290)	2,7	2,1-3,6	<.001
Ex-fumador	33,3 (11/33)	1,2	0,5-2,6	0,33
No fumador	29,8 (200/670)	1,0	Referencia	
Alcohol				
Sí	50,0 (22/44)	1,7	0,9-3,1	0,04
No	40,5 (306/756)	1,0	Referencia	
Diabetes				
Sí	62,1 (18/29)	3,0	1,4-6,7	<.001
No	35,1 (310/882)	1,0	Referencia	
Neoplasia				
Sí	66,7 (2/3)	3,6	0,3-106,3	0,17
No	40,5 (324/907)	1,0	Referencia	
Insuficiencia renal crónica				
Sí	14,3 (3/15)	0,4	Referencia	0,10
No	41,2 (324/896)	1,0	0,1-1,5	
VIH				
Sí	50,0 (3/5)	1,0	0,2-4,5	0,46
No	40,4 (242/663)			

^aOR: *odds ratio*; ^bIC: intervalo de confianza; ^cp: grado de significación para la prueba de chi-cuadrado

El estudio presenta algunas limitaciones. En algunos estudios de contactos los factores de riesgo no se han podido recoger entre los contactos que no son familiares o convivientes. Algunas infecciones entre inmigrantes y vacunados con BCG podrían corresponder a infecciones antiguas o al efecto de la vacuna BCG. Sin embargo, se ha recomendado el uso de las pruebas IGRA para detectar eventuales falsos positivos.

El estudio de contactos en los casos de tuberculosis pulmonar presenta un alto rendimiento para detectar ITL y casos de tuberculosis. Se debe mejorar el registro de factores de riesgo y del cumplimiento del tratamiento de ITL.

Agradecimientos

This study ("Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* (PI18/01751)") was supported by the Ministry of Science and

Innovation, Institute of Health Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF-A way of doing Europe).

Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation U 2. Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era. *Int J Infect Dis [Internet]*. International Society for Infectious Diseases. 2015;32:152–5.
2. Reid A, Grant AD, White RG, Dye C, Vynnycky E, Fielding K, et al. Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(1):5–9.
3. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044–52.
4. Trauer JM, Moyo N, Tay E-L, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection. *Chest*. 2016;149(2):516–25.
5. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, Cobelens F, van den Hof S. Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1420–8. sing Mathematical Modelling. *PLOS Med*. 2016;13(10):e1002152.

De la teoría a la práctica en epidemiología molecular

Miguel J. Martínez-Lirola

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería..

Correspondencia:

Miguel J. Martínez-Lirola

E-mail: miguelj.martinez.lirola.sspa@juntadeandalucia.es

La epidemiología molecular (EM) es una nueva disciplina que en el campo de la microbiología permite la integración de la información sobre la variabilidad clonal de los microorganismos su difusión en la población y agrupado filogenético.

La EM se apoya en el genotipado, el cual se basa en la detección y comparación de polimorfismos de determinadas secuencias de ácidos nucleicos de distintos aislados microbianos (comparación clonal).

El término clon se refiere a un conjunto de individuos genéticamente idénticos que descienden de un mismo precursor. La diversidad clonal circulante va a depender fundamentalmente

del nivel de expansión clonal del taxón precursor y de la capacidad discriminativa de la técnica de genotipado aplicada.

La diversidad genómica de los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) es amplia, habiéndose detectado polimorfismos en sus genomas debidos a pérdidas de secuencias largas de nucleótidos (LSP), mutaciones afectando a un nucleótido (SNP) o variaciones de los elementos repetitivos en su genoma. Ellos han permitido diferenciar 8 principales linajes evolucionados desde un ancestro común, y dentro de ellos distintos sublinajes y familias. Esta clasificación filogenética a nivel de familias ha permitido identificar diferencias importantes en

distribución geográfica, capacidad infectiva, transmisividad y desarrollo de resistencias entre ellas; como por ejemplo determinadas cepas de la familia Beijing que han sido relacionadas con una mayor hipervirulencia, incluyendo su participación en grandes brotes epidémicos a nivel mundial, y resistencia a antibióticos¹⁴⁻¹⁶.

El nivel discriminativo clonal de una técnica de genotipado condiciona su aplicabilidad. Así pues, disponemos de marcadores moleculares con fines filogenéticos que permiten identificar variaciones históricas (polimorfismo de un único nucleótido, polimorfismos de secuencia larga) y marcadores dirigidos a la identificación de cadenas de transmisión reciente, a los cuales se les exige un mayor poder discriminativo que a los marcadores filogenéticos, pues su fin principal es identificar verdaderos clusters (conjunto de pacientes que comparten cepas con idéntico genotipo y por tanto implicados en una misma cadena de transmisión reciente). El alto poder discriminativo de estos marcadores moleculares se debe a que analizan las variedades alélicas presentes en distintas regiones hipervariables del cromosoma.

Diferentes técnicas de tipificación para estudios de epidemiología molecular en TB se han ensayado en los últimos 20 años, tratando de avanzar en capacidad discriminativa, rapidez, facilidad de ejecución, aplicación en muestra directa, reproducibilidad y codificación de resultado para hacerlo fácilmente exportable y compilarlo en bases de datos mundiales. (*spoligotyping*, IS6110-RFLP, MIRU-VNTR en formatos 12, 15, 24 *locis*). MIRU-VNTR 24 se ha convertido en la técnica de referencia para la tipificación de MTC pues es entre ellas, la que reúne todas las características de rapidez, aplicabilidad a muestra directa, sencillez, alto poder discriminativo y reproducibilidad, necesarias tanto para estudios de EM retrospectivos; y lo que es aún más interesante, en estudios prospectivos aplicada a muestra directa bacilífera ("MIRU-tipado en tiempo real"²⁶).

Aunque la secuenciación del genoma completo (WGS) tiene una capacidad discriminativa superior a cualquiera de los marcadores moleculares que analizan zonas hipervariables del cromosoma; por ahora, dada su complejidad técnica de ejecución y del análisis bioinformático de secuencias, queda relegada a centros de referencia especializados. La interconexión entre nodos de referencia genómica y de MIRU-tipado en tiempo real permite ampliar la frontera discriminativa de las técnicas de genotipado clásico, especialmente en la resolución de clusters mixtos con un alto porcentaje de participantes extranjeros, donde MIRU-VNTR no consigue diferenciar claramente entre importación de cepas prevalentes en países de origen de transmisión adquirida en destino.

El genotipado en tiempo real abre un nuevo campo dentro de la epidemiología molecular en TB; que podríamos denomi-

narla como EM intervencionista, pues anticipamos la información molecular al momento diagnóstico.

La rapidez y el carácter prospectivo de este enfoque supone disponer de una nueva fuente de apoyo clínico-epidemiológica en el momento oportuno para poder actuar a la luz de la información comunicada, ya que: perfecciona el diagnóstico microbiológico, complementa y reorienta al estudio de contactos al identificar nuevos entornos de transmisión desapercibidos; mejora pues el conocimiento de la dinámica de transmisión y vías de diseminación de la enfermedad y en base a todo ello desarrollar nuevas estrategias para luchar contra la TB. Esta nueva herramienta es de especial utilidad en zonas con alta proporción de casos entre población migrante viviendo en condiciones socio-sanitarias complejas, en donde la investigación de las vías de transmisión en convivientes por círculos de relación arrojan una menor rentabilidad diagnóstica^{5,12}.

La estrategia de genotipado en tiempo real necesita del apoyo de una base de datos de genotipos poblacional. Es decir, disponer de un archivo histórico de genotipos de las cepas circulantes en una zona geográfica, pues solo a través del análisis comparativo de las nuevas incorporaciones (cepas de casos incidentes), es posible la monitorización continua de la dinámica de transmisión de TB en dicha área. Por el contrario, el enfoque selectivo de genotipado de MTC para confirmar brotes resuelve situaciones puntuales pero carece de la dimensión global e integrada del genotipado poblacional en tiempo real.

Este enfoque holístico, no pierde su utilidad en el contexto clínico individual resolviendo cuestiones como: el discriminar entre reactivación y reinfección exógena en los casos de tuberculosis recurrente, facilitar la investigación de posibles falsos diagnósticos de tuberculosis por contaminación cruzada dentro del laboratorio, la observación de fenómenos de policlonalidad y compartimentación (conurrencia de TB pulmonar y extrapulmonar en la que los genotipos de ambos compartimentos son diferentes).

Durante la última década, la provincia de Almería ha presentado la mayores tasas de incidencia anual de TB de Andalucía, con un alto porcentaje de casos en población migrante mayoritariamente africana (66% de casos en migrantes en el 2018), empleada en cultivo intensivo bajo plástico y viviendo en condiciones socio sanitarias complejas¹⁻⁴. Ello hace a esta Provincia un observatorio ideal para avanzar en la utilización sistemática de herramientas moleculares a tiempo real en el contexto de Epidemiología de la TB. En general los estudios de epidemiología molecular se desarrollan en el contexto de proyectos de investigación que arrojan una información valiosa para el conocimiento preciso de los entornos de transmisión.

Sin embargo no hay esfuerzos en integrar esta información en los programas de vigilancia y control.

En Almería, en cambio, la línea de investigación en epidemiología molecular en TB ha adquirido un enfoque intervencionista. La implantación de esta estrategia molecular intervencionista, de la que el grupo INDAL-TB es pionero^{25,26,38-44}, se ha conseguido a lo largo de 15 años aunando un conjunto de hitos logrados a lo largo este periodo. Alcanzarla, ha requerido la participación continuada del grupo de investigación con los responsables del control provincial de la TB, la coordinación con el nodo de genotipado molecular experto del H. Gregorio Marañón, el cual ha facilitado y monitorizado la transferencia local de ensayos y contribuido de forma decisiva a la exhaustiva colección local de genotipos de MTB así como a la generación de un amplio banco de datos cepas circulantes, la transferencia de la tecnología desde el centro de referencia en H. Gregorio Marañón, la creación de una base de datos con más de 1300 genotipos MTB de casos incidentes de los últimos 15 años, la formación-actualización de clínicos y epidemiólogos en epidemiología molecular en TB, el diseño de un informe molecular amigable en su comprensión, articular una vía de información codificada con los responsables del control de la TB en la Provincia y la incorporación de dicho informe a la Red de Alerta del Sistema Sanitario Público de Andalucía dentro de cada nueva declaración, para hacerla accesible al todo el ámbito sanitario autonómico y últimamente, la incorporación de mediadores sanitarios en la investigación de cadenas de transmisión apuntadas exclusivamente por epidemiología molecular y ratificados por genómica.

El camino recorrido no hubiera sido posible sin la muy estrecha interconexión entre el nodo de Madrid como referencia molecular con el grupo multidisciplinar inicial Indal-TB y sus nuevas incorporaciones de Almería.

Todo este esfuerzo ha cristalizado en mejoras en el conocimiento de la dinámica de transmisión y vías de diseminación de la enfermedad y en base a ello a desarrollar nuevas estrategias para luchar contra la TB: i) nos ha facilitado el conocer la diversidad poblacional de MTB y las diferencias en la distribución territorial de los genotipos circulantes¹⁰⁻¹², ii) la identificación de clusters (aglomerados de pacientes compartiendo cepas con idéntico genotipo) como indicador molecular de transmisión reciente^{13,14}, y de familias de cepas que presentan una mayor transmisibilidad, tal y como ocurre con en el linaje Beijing, en ocasiones además asociado a multirresistencia¹³⁻¹⁶, iii) el GM en conjunción con estrategias de geolocalización^{17,18}, o con entrevistas a pacientes guiadas por clusters, han servido para delimitar zonas geográficas de transmisión activa y a redirigir los ECC a entornos de transmisión poco habituales que fácilmente pasan desapercibidos por

el abordaje clásico de los círculos concéntricos de relación¹². En el contexto clínico individual la EM nos ha permitido, entre otras: i) la discriminación de reactivación versus reinfección exógena en los casos de TB recurrente^{19,41}, ii) facilitar la investigación de posibles falsos diagnósticos de TB por contaminación cruzada²⁰, iii) la identificación de enfermedad policlonal²¹ y iv) la observación de fenómenos de compartimentación (conurrencia de TB pulmonar y extrapulmonar en la que los genotipos MTB de ambos compartimentos son diferentes)²¹.

La incorporación de la genómica en el nodo de Madrid ha permitido acceder al mayor nivel de resolución e información posible^{31-36,40}, abriendo nuevas líneas de investigación cuyos resultados se están pilotando y aplicando en el nodo de Almería.

Líneas dirigidas a la búsqueda activa de relación epidemiológica entre miembros en clusters confirmados por genómica sin relación epidemiológica obvia, apoyados en entrevistas regladas con participación de mediadores sanitarios.

La incorporación de un sistema de vigilancia específica de cepas MTB de alta relevancia, La transferencia desde el nodo de Madrid de una modalidad de vigilancia innovadora basada en PCR-alelo-específicas (ASO-PCR) aplicada directamente en la muestra bacilífera, dirigida al control específico de eventos de transmisión de especial relevancia cuya vigilancia sea prioritaria (cepas XDR, genotipos prevalentes en transmisión activa no controlada)^{38,42}.

Todo ello ha sido posible gracias al apoyo financiero continuado en el seno diferentes proyectos de investigación autonómicos, nacionales e internacionales. Dada su evidente utilidad como nuevo enfoque para la lucha contra la TB, el siguiente paso ha de ser la dotación de recursos públicos para la integración de la EM en los programas de vigilancia y control a nivel nacional.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Ginebra; 2017.
2. E. Briones Pérez de la Blanca, J. C. Carmona Lagares. 2ª Jornada de Tuberculosis en Sevilla. 2017. In: Sistema de vigilancia en Andalucía Sevilla.
3. The Guardian. salad growers are modern-day slaves, say charities. YouTube <http://www.youtube.com/watch?v=s6GmPg7vgdQ>; 2011.
4. E. Rodríguez SV, R. Amillategui, O. Díaz, EV. Martínez. Tuberculosis en Andalucía informe del Año 2014. Madrid: Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2015.
5. Kambali S, Nantsupawat N, Lee M, Nugent K. A workplace tuberculosis case investigation in the presence of immigrant contacts from high prevalence countries. *J Community Health*. 2015;40(3):576-80.
6. Haas WH, Butler WR, Woodley CL, Crawford JT. Mixed-linker polymerase chain reaction: a new method for rapid fingerprinting of isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol*. 1993;31(5):1293-8.
7. Plikaytis BB, Crawford JT, Woodley CL, Butler WR, Eisenach KD, Cave MD, et al. Rapid, amplification-based fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Gen Microbiol*. 1993;139(7):1537-42.

8. Thierry D, Matsiota-Bernard P, Pitsouni E, Costopoulos C, Guesdon JL. Use of the insertion element IS6110 for DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* isolates presenting various profiles of drug susceptibility. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1993;6(4):287-97.
9. van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, Groenen PM, van Embden JD. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 1993;31(8):1987-95.
10. France AM, Grant J, Kammerer JS, Navin TR. A field-validated approach using surveillance and genotyping data to estimate tuberculosis attributable to recent transmission in the United States. *Am J Epidemiol*. 2015;182(9):799-807.
11. Shak EB, France AM, Cowan L, Starks AM, Grant J. Representativeness of Tuberculosis Genotyping Surveillance in the United States, 2009-2010. *Public Health Rep*. 2015;130(6):596-601.
12. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Peñafiel T, et al. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):8-14.
13. Alonso M, Alonso Rodríguez N, Garzelli C, Martínez Lirola M, Herranz M, Samper S, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing isolates from the Mediterranean area. *BMC Microbiol*. 2010;10:151.
14. Alonso M, Navarro Y, Barletta F, Martínez Lirola M, Gotuzzo E, Bouza E, et al. A novel method for the rapid and prospective identification of Beijing *Mycobacterium tuberculosis* strains by high-resolution melting analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(3):349-57.
15. Hanekom M, Gey van Pittius NC, McEvoy C, Victor TC, Van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a template for success. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011;91(6):510-23.
16. Hu Y, Mathema B, Zhao Q, Zheng X, Li D, Jiang W, et al. Comparison of the socio-demographic and clinical features of pulmonary TB patients infected with sub-lineages within the W-Beijing and non-Beijing *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;97:18-25.
17. Cadmus SI, Akingbogun AA, Adesokan HK. Using geographical information system to model the spread of tuberculosis in the University of Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 2010;39 Suppl:193-9.
18. Moonan PK, Bayona M, Quitugua TN, Opong J, Dunbar D, Jost KC, et al. Using GIS technology to identify areas of tuberculosis transmission and incidence. *Int J Health Geogr*. 2004;3(1):23.
19. Gomes MG, Aguiar R, Lopes JS, Nunes MC, Rebelo C, Rodrigues P, et al. How host heterogeneity governs tuberculosis reinfection? *Proc Biol Sci*. 2012;279(1737):2473-8.
20. Martínez M, García de Viedma D, Alonso M, Andrés S, Bouza E, Cabezas T, et al. Impact of laboratory crosscontamination on molecular epidemiology studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2967-9.
21. García de Viedma D, Marín M, Ruiz Serrano MJ, Alcalá L, Bouza E. Polyclonal and compartmentalized infection by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with both respiratory and extrapulmonary involvement. *J Infect Dis*. 2003;187(4):695-9.
22. García de Viedma D, de Viedma DG, Alonso Rodríguez N, Rodríguez NA, Andrés S, Martínez Lirola M, et al. Evaluation of alternatives to RFLP for the analysis of clustered cases of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):454-9.
23. Alonso-Rodríguez N, Martínez-Lirola M, Herranz M, Sanchez-Benitez M, Barroso P, Bouza E, et al. Evaluation of the new advanced 15-loci MIRU-VNTR genotyping tool in *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology studies. *BMC Microbiol*. 2008;8:34.
24. Alonso-Rodríguez N, Martínez-Lirola M, Sánchez ML, Herranz M, Peñafiel T, Bonillo MeC, et al. Prospective universal application of mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat genotyping to characterize *Mycobacterium tuberculosis* isolates for fast identification of clustered and orphan cases. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2026-32.
25. Navarro Y, Herranz M, Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Ruiz-Serrano MJ, Bouza E, et al. Systematic survey of clonal complexity in tuberculosis at a populational level and detailed characterization of the isolates involved. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4131-7.
26. Alonso M, Herranz M, Martínez Lirola M, González-Rivera M, Bouza E, García de Viedma D, et al. Real-time molecular epidemiology of tuberculosis by direct genotyping of smear-positive clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1755-7.
27. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rüsche-Gerdes S, Willery E, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2006;44(12):4498-510.
28. Zheng C, Zhao Y, Zhu G, Li S, Sun H, Feng Q, et al. Suitability of IS6110-RFLP and MIRU-VNTR for differentiating spoligotyped drug-resistant *mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Sichuan in China. *Biomed Res Int*. 2014;2014:763204.
29. Varma-Basil M, Kumar S, Arora J, Angrup A, Zozio T, Banavaliker JN, et al. Comparison of spoligotyping, mycobacterial interspersed repetitive units typing and IS6110-RFLP in a study of genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Delhi, North India. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(5):524-35.
30. Martín A, Iñigo J, Chaves F, Herranz M, Ruiz-Serrano MJ, Palenque E, et al. Re-analysis of epidemiologically linked tuberculosis cases not supported by IS6110-RFLP-based genotyping. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(8):763-9.
31. van Soolingen D, Jajou R, Mulder A, de Neeling H. Whole genome sequencing as the ultimate tool to diagnose tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5 Suppl 1:560-S1.
32. Roetzer A, Diehl R, Kohl TA, Rückert C, Nübel U, Blom J, et al. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001387.
33. Nikolayevskiy V, Kranzer K, Niemann S, Drobniowski F. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of recent transmission and tracing outbreaks: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;98:77-85.
34. Gurjav U, Outhred AC, Jelfs P, McCallum N, Wang Q, Hill-Cawthorne GA, et al. Whole Genome Sequencing Demonstrates Limited Transmission within Identified *Mycobacterium tuberculosis* Clusters in New South Wales, Australia. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163612.
35. Gardy JL, Johnston JC, Ho Sui SJ, Cook VJ, Shah L, Brodtkin E, et al. Whole-genome sequencing and socialnetwork analysis of a tuberculosis outbreak. *N Engl J Med*. 2011;364(8):730-9.
36. Bjorn-Mortensen K, Soborg B, Koch A, Ladefoged K, Merker M, Lillebaek T, et al. Tracing *Mycobacterium tuberculosis* transmission by whole genome sequencing in a high incidence setting: a retrospective population-based study in East Greenland. *Sci Rep*. 2016;6:33180.
37. Kato-Maeda M, Ho C, Passarelli B, Banaei N, Grinsdale J, Flores L, et al. Use of whole genome sequencing to determine the microevolution of *Mycobacterium tuberculosis* during an outbreak. *PLoS One*. 2013;8(3):e58235.
38. Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, Comas I, Bouza E, García-de-Viedma D. Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):249.e1-9.
39. Stucki D, Ballif M, Bodmer T, Coscolla M, Maurer AM, Droz S, et al. Tracking a Tuberculosis Outbreak Over 21 Years: Strain-Specific Single-Nucleotide Polymorphism Typing Combined With Targeted Whole-Genome Sequencing. *J Infect Dis*. 2015;195:211(8).

40. Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, Herranz M, Chaoui I, Comas I, El Messaoudi M D, Garrido Cárdenas JA, *et al*. Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. *Euro Surveillance*. 2019;24(4)
41. Herranz M, Pole I, Ozere I, Chiner-Oms Á, Martínez-Lirola M, Pérez-García F, Gijón P, Serrano MJR, Romero LC, Cuevas O, Comas I, Bouza E, Pérez-Lago L, García-de-Viedma D. *Mycobacterium tuberculosis* Acquires Limited Genetic Diversity in Prolonged Infections, Reactivations and Transmissions Involving Multiple Hosts. *Front Microbiol*. 2018;19(4).
42. Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, García S, Herranz M, Mokrousov I, Comas I, Martínez-Priego L, Bouza E, García-de-Viedma D. Urgent Implementation in a Hospital Setting of a Strategy To Rule Out Secondary Cases Caused by Imported Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains at Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):2969-74.

Un paso más allá: epidemiología genómica y vigilancia transnacional

Darío García de Viedma

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

Tras los enormes avances en el conocimiento más preciso de las dinámicas de transmisión de tuberculosis (TB) a los que nos ha conducido la epidemiología molecular, y en concreto la aplicación de la técnica de MIRU-VNTR, quedan algunas oportunidades de mejora, especialmente en entornos socio-epidemiológicos complejos. En estos entornos, hay aún clusters identificados por epidemiología molecular para los que es difícil encontrar vínculos entre los casos implicados.

Una de las limitaciones identificadas en nuestros estudios, en poblaciones con una alta proporción de población migrante, es la identificación clusters que engloban a pacientes procedentes de un mismo país, y que no permiten una interpretación sencilla, ya que puedan ser debidos a i) transmisión reciente tras la llegada a nuestro país o, alternativamente a ii) importaciones independientes de una misma cepa, frecuente en su país de origen, que fue adquirida por estos pacientes antes de llegar al país receptor. Ambas situaciones no son, generalmente, diferenciadas por la epidemiología molecular, puesto que ambas situaciones conducen a clusters que implican a una misma cepa, a los ojos de la técnica de MIRU-VNTR. Sin embargo, la discriminación entre

estas dos posibilidades es esencial desde un punto de vista de Salud Pública.

La introducción de la secuenciación de genoma completo (WGS) para el estudio de la transmisión de la tuberculosis en los últimos años nos ha permitido, dada su mayor capacidad de discriminación, abordar la resolución de las limitaciones de la epidemiología molecular. Ahora, podemos diferenciar subgrupos dentro de los clusters definidos por MIRU-VNTR, en función de la cantidad de SNPs (polimorfismos de un único nucleótido, mutaciones puntuales) diferentes que hay entre las cepas. Este análisis nos permite identificar los casos infectados por una misma cepa (< 5 SNPs entre ellos) y diferenciarlos de otros casos que acumulan más diversidad entre sus cepas y que, por tanto, no participan de una misma cadena de transmisión reciente.

La adaptación de los estudios de transmisión a esta nueva epidemiología genómica nos ha permitido aumentar la discriminación de nuestro análisis en población migrante, y poder definir con precisión los eventos de transmisión reciente tras la llegada, de aquellos casos que ya llegaron infectados con cepas prevalentes en su país de origen.

Esta nueva epidemiología genómica, no solo es relevante en cuanto al estudio específico de clusters en población migrante. El hecho de que ahora podamos organizar con mayor precisión las dinámicas de transmisión dentro de un cluster atendiendo a la distribución de SNPs entre los casos, nos está desvelando entornos de transmisión mucho más complejos de lo sospechado por la epidemiología molecular. En función de los SNPs identificados en cada cepa, podemos organizar a los casos en redes de transmisión que permiten determinar con precisión las relaciones entre los casos, la ubicación del caso índice, y la existencia de casos no diagnosticados. Mediante esta caracterización precisa de los eventos de transmisión estamos identificando aquellos que, por su complejidad, requieren de intervenciones más eficaces. En el estudio de estos clusters complejos, nos estamos apoyando en agentes comunitarios de salud, que nos permiten acceder a una información epidemiológica refinada, que complementa al refinamiento de la caracterización genómica. No tendría sentido progresar en la calidad de nuestros análisis sobre las cepas sin un esfuerzo de mejora en la investigación epidemiológica del paciente.

Ya este entendimiento de que todo refinamiento metodológico de laboratorio, debe ir acompañado de un mismo esfuerzo en el estudio de los pacientes, deberíamos añadir la necesidad de dar el salto a un refinamiento conceptual en el modo en el que debemos abordar hoy el estudio de la transmisión de TB. No tiene sentido centrarnos en el estudio de la transmisión en nuestros países receptores de migrantes sin integrar en el mismo la caracterización de la transmisión en los países de origen del eje migratorio. La TB es un fenómeno global y por tanto la nueva epidemiología genómica, apoyada en captura refinada de información por agentes comunitarios, debe dar el salto a un nuevo marco de análisis transnacional, vigilando la transmisión, dispersión e importación de cepas en todo el eje migratorio.

En nuestro grupo hemos dado el paso a esta vigilancia transnacional. Para ello, el primer paso ha sido comprender que el coste y complejidad del análisis genómico no se adapta a la realidad de la mayoría de países de origen de los ejes migratorios. Nuestra solución ha sido conciliar la alta capacidad de discriminación de la genómica con la sencillez, bajo coste y fácil implantación de las técnicas de PCR. Hemos planteado una nueva estrategia basada en i) selección de cepas relevantes, implicadas en eventos de transmisión internacional ii) caracterización por WGS de algunos representantes de esas cepas para identificar SNPs específicos de las mismas, iii) diseño de Pres específicas para esas cepas, dirigidas a sus SNPs marcadores y iv) transferencia

de estas PCRs para ser aplicadas localmente en los diferentes países del eje migratorio.

Esta estrategia novedosa, nos ha permitido optimizar la vigilancia transnacional de eventos de transmisión de TB, cuya identificación y seguimiento hubiera sido notablemente más compleja y costosa con los abordajes habituales. De este modo, entre otros, destacaríamos la aplicación de nuestra propuesta a i) el seguimiento de la transmisión intercontinental de TB MDR entre Latinoamérica y Europa, con vigilancia específica de las prisiones como bolsas de TB-MDR, ii) el análisis integrado en Marruecos y España de cepas circulantes en ambos extremos del eje migratorio, iii) la identificación de transmisión a lo largo del eje migratorio desde países del cuerno de África y Europa y seguimiento de esa cepa en diversos países de destino.

En definitiva, el nuevo escenario global de la TB, dada su complejidad, requiere de una transformación, no sólo en el modo en el que caracterizamos las cepas e investigamos los vínculos entre los pacientes, sino asimismo en el marco de análisis, inevitablemente transnacional.

Bibliografía recomendada

1. Exportation of MDR TB to Europe from Setting with Actively Transmitted Persistent Strains in Peru. Acosta F, Agapito J, Cabibbe AM, Cáceres T, Sola C, Pérez-Lago L, Abascal E, Herranz M, Meza E, Klotoe B, Muñoz P, Rossolini GM, Bartoloni A, Tortoli E, Cirillo DM, Gotuzzo E, García de Viedma D. *Emerg Infect Dis*. 2019 Mar;25(3):596-598. doi: 10.3201/eid2503.180574.
2. Simplified Model to Survey Tuberculosis Transmission in Countries Without Systematic Molecular Epidemiology Programs. Domínguez J, Acosta F, Pérez-Lago L, Sambrano D, Batista V, De La Guardia C, Abascal E, Chiner-Oms Á, Comas I, González P, Bravo J, Del Cid P, Rosas S, Muñoz P, Goodridge A, García de Viedma D. *Emerg Infect Dis*. 2019 Mar;25(3):507-514. doi: 10.3201/eid2503.18159
3. Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, Herranz M, Chaoui I, Comas I, El Messaoudi MD, Cárdenas JAG, Santantón S, Bouza E, García-de-Viedma D. *Euro Surveill*. 2019 Jan;24(4). doi: 10.2807/1560-79.
4. A novel strategy based on genomics and specific PCR reveals how a multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain became prevalent in Equatorial Guinea 15 years after its emergence. Pérez-Lago L, Izco S, Herranz M, Tudó G, Carcelén M, Comas I, Sierra O, González-Martín J, Ruiz-Serrano MJ, Eyene J, Bouza E, García de Viedma D. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb;23(2):92-97. doi: 10.1016/j.cmi.2016
5. Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, Comas I, Bouza E, García-de-Viedma D. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar; 21(3):249.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2014