

MESA: Brotes complicados. Importancia de los cribados

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Medicina Preventiva y Salud Pública. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Pere Godoy. *Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Lleida, Alt Pirineu y Aran. Lleida.*

Investigación epidemiológica y genómica de brotes complejos en TB y COVID-19

PARTE 1. COVID-19

Iñaki Comas¹, Juan B Bellido², Juan Carlos Gascó², Bárbara Gomila³

¹*Tuberculosis Genomics Unit, Biomedicine. Institute of Valencia (IBV), Spanish Research Council (CSIC).* ²*Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.* ³*Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.*

Correspondencia:

Iñaki Comas

E-mail: icomas@ibv.csic.es

En los últimos años se ha dado la confluencia entre dos avances que están cambiando la epidemiología molecular tal y como la conocemos. Por una parte, ahora tenemos acceso al genoma de los microorganismos patógenos a un precio asequible, lo que nos permite usarlos para vigilancia epidemiológica a escala poblacional. El genoma, además, nos da un grado de resolución máximo que, para según qué patógenos, nos permite determinar grupos de transmisión e, incluso, las relaciones entre ellos. Acopladas la posibilidad de secuenciar prácticamente en tiempo real y de unificar datos genómicos y epidemiológicos en los análisis, ha surgido el campo de la epidemiología genómica¹.

En SARS-CoV-2 estas herramientas se han desplegado como nunca antes y han permitido establecer un mapa de la diseminación del virus por el mundo desde que apareció por primera vez en China hasta hoy. Este mapa está construido por secuencias generadas por grupos de todo el mundo y no es sorprendente que reproduzca las rutas de movilidad de las personas en un mundo global. Además, la resolución del genoma es suficientemente buena como para reconstruir las epidemias a escalas locales. Valgan como ejemplo los estudios llevados a cabo en Reino Unido², el llevado a cabo en un hospital de Sudáfrica³, para

resolver un brote nosocomial que implicó a 119 individuos entre pacientes y personal sanitario, o el desarrollado en el estado de Victoria (Australia)⁴ o la ciudad de Nueva York⁵, donde se utilizó para trazar la cadena de transmisión del virus en la región, incluyendo casi un millar de individuos infectados. Recientemente se ha descrito la introducción del coronavirus en Europa y Estados Unidos⁶. Además, se ha podido ver cómo eventos de superdispersión locales pueden estar detrás del éxito epidémico en unos sitios y no en otros⁷. Lo verdaderamente importante de este tipo de investigaciones es que son capaces de dotar de información valiosa a las autoridades de Salud Pública, para que puedan adoptar medidas de control de la transmisión del virus.

El virus SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus conocidos como el de la gripe o el del VIH. La tasa de evolución se sitúa en aproximadamente dos cambios nucleotídicos cada mes. Dicho de otra manera, un virus secuenciado en septiembre de 2020 estará a alrededor de 15-20 mutaciones de distancia con respecto a los primeros virus secuenciados en la pandemia. Esta tasa de mutación limitada impacta, por ejemplo, en nuestra capacidad de usar solamente la secuencia genómica para delimitar un grupo de transmisión. Aun así,

hemos estado usando la información genómica para ayudar en las investigaciones epidemiológicas en diferentes escenarios. En este documento presentaremos el estudio epidemiológico y genómico de un brote complejo de coronavirus presentado en el área de Salud de Castellón.

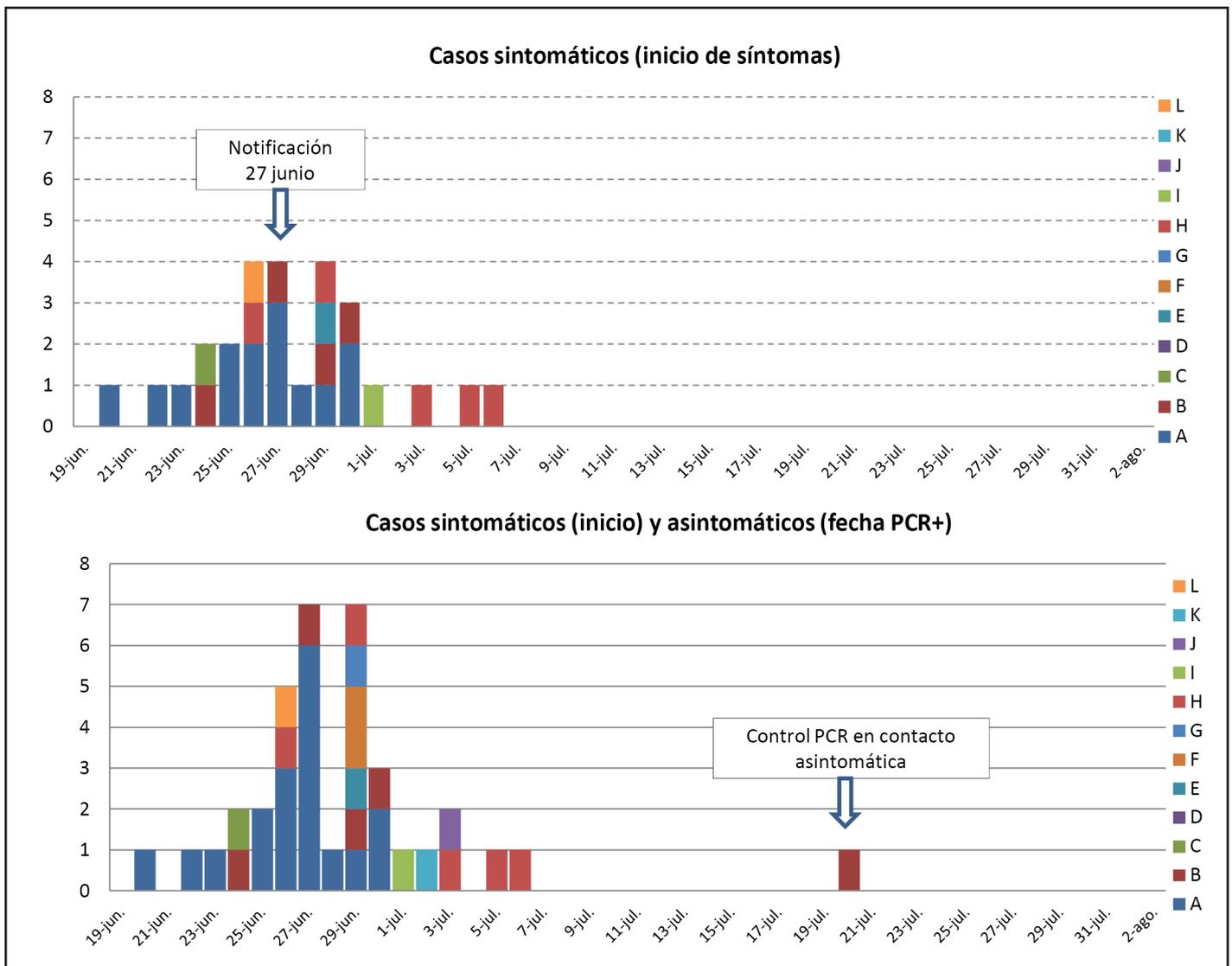
Brote

El primer caso identificado del brote, o "caso índice", un varón de 17 años de una familia recién llegada de Lérida, fue notificado el 26 de junio de 2020. Entre ese día y el 6 de julio, se dieron 37 casos, 20 mujeres y 17 hombres (Figura 1) en un grupo de 71 expuestos (tasa de ataque 52%). La media de edad fue de 22 años (rango entre 2 y 70). Excepto dos casos, todos eran de etnia gitana y con vínculos familiares o estrechos. Los casos residían

en 12 domicilios de dos barrios de la periferia de Castellón, distantes 3 km entre sí. La transmisión ocurrió en los domicilios, salvo algunas excepciones de contacto estrecho. A pesar de ser las fiestas de San Juan, en el barrio no se diagnosticaron otros casos fuera del círculo de contactos familiares y estrechos. Fuera del círculo de los 71 expuestos, se realizaron 150 PCRs a vecinos del barrio, todas negativas. Se describen las variables principales de persona, lugar y tiempo. Se analizaron los ciclos (Ct) de los resultados PCR positivos según edad, sexo y clínica (sintomático, pre-sintomático y asintomático).

La construcción de la cadena (o red) de transmisión (Figura 2) supuso bastante trabajo de epidemiología de campo, así como una buena coordinación entre atención primaria y microbiología: visitas domiciliarias a casos, a los centros de salud, laboratorios

Figura 1. Curva epidémica por domicilios A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L



de microbiología, relación telefónica continua, etc. El esfuerzo para mantener los aislamientos y cuarentenas fue intenso y difícil por la convivencia entre casos y contactos en pequeñas viviendas. El brote, dadas sus connotaciones sociales, y la época en que ocurrió (Inicio de la segunda onda epidémica, fiestas de San Juan, barrios periféricos, aspectos socio-culturales) tuvo gran eco mediático, que no ayudó en nada a resolverlo. Se discuten las características particulares de este brote y las dificultades para su control, que en este caso se logró, pues el esto de cepas secuenciadas en Castellón han sido distintas a las de este brote.

Bibliografía

1. Gardy JL, Loman NJ. Towards a Genomics-Informed, Real-Time, Global Pathogen Surveillance System. *Nat Rev Genet.* 2018;19(1):9-20.
2. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of Healthcare Workers for SARS-CoV-2 Highlights the Role of Asymptomatic Carriage in COVID-19 Transmission. *eLife* 2020;9:e58728. <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>.
3. Lessells R, Moosa Y, de Oliveira T. Report into a nosocomial outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at Netcare St. Augustine's Hospital. Disponible en: <https://t.co/nwBBU6oyAv?amp=1>. (Accessed October 14, 2020)
4. Seemann T, Lane CR, Sherry NL, Duchene S, Goncalves da Silva A, Caly L, et al. Tracking the COVID-19 Pandemic in Australia Using Genomics. *Nat Commun.* 2020 Sep 1;11(1):4376. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099929>.
5. Gonzalez-Reiche AS, Hernandez MM, Sullivan MJ, Ciferri B, Alshammary H, Obla A, et al. 2020. Introductions and Early Spread of SARS-CoV-2 in the New York City Area. *Science.* 2020 Jul 17;369(6501):297-301.
6. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, Nelson MI, Hill V, Joy JB, et al. The Emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. *Science.* 2020 Oct 30;370(6516):564-70. <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>.
7. Lemieux J, Siddle KJ, Shaw BM, Loreth C, Schaffner S, Gladden-Young A, et al. Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 in the Boston Area Highlights the Role of Recurrent Importation and Superspreading Events. *medRxiv.* 2020;2020.08.23.20178236

PARTE 2: Brote de tuberculosis

Juan Carlos Gascó¹, M^a Angels Romeu¹, Aurora Blasco², Iñaki Comas³

¹Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. ²Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. ³Tuberculosis Genomics Unit, Biomedicine. Institute of Valencia (IBV), Spanish Research Council (CSIC).

Correspondencia:

Juan C. Gascó

E-mail: gascó_jua@gva.es

La Sección de Epidemiología del CSP de Castellón gestionó 69 casos de tuberculosis el año 2019. Durante ese periodo se

declaró un brote de TBC en Benicàssim (Castellón). Los casos se dieron en varios establecimientos hosteleros del mismo grupo empresarial, con cerca de 200 trabajadores entre todos sus establecimientos. Debido a la forma de presentación de los casos, así como el ámbito en el que fueron detectados (laboral asociado a la hostelería) supuso un notable esfuerzo a nivel de recursos materiales humanos.

En el mes de febrero una trabajadora de 27 años fue diagnosticada de Tuberculosis Pulmonar en la provincia de Pontevedra. Había estado trabajando durante el verano de 2018 en uno de los restaurantes del grupo. El caso fue cerrado tras el correspondiente estudio los contactos residentes en la provincia de Castellón.

En los meses posteriores, se declaró un segundo caso con una clínica de gran afectación general y varios meses de evolución. Se trataba de un empleado del mismo grupo empresarial que trabajaba como friegaplatos en una zona de espacio reducido con dos compañeros más. Se trató como caso aislado. No existían *a priori* vínculos epidémicos con el caso declarado meses antes, y, por otro lado, refería viajes recientes a Rumanía, su país natal y país de alta endemia tuberculosa. No obstante, en el estudio de contactos laborales de este segundo caso, se diagnosticó otro entre los compañeros de la misma área laboral.

Puesto que existían evidencias de que había cierta movilidad entre los diferentes restaurantes se realizaron, según turnos de trabajo, pruebas en aquellos compañeros que pudieran haber tenido una relación estrecha. Tras algunas semanas de estudio y visitas a cada uno de los centros del grupo. Se localizó un nuevo emplazamiento sospechoso de ser origen de alguno de los contagios. Era el domicilio que la empresa disponía para trabajadores estivales y que está situado en la misma población de Benicàssim, con una capacidad de 8 camas. Al ser un domicilio temporal, no concordaba con el domicilio habitual de varios trabajadores.

Al listar los trabajadores que estuvieron residiendo allí tanto en el año 2018 como 2019, se logró asociar el primer caso a los aparecidos en julio y junio de 2019. Ya que, uno de ellos había estado el verano anterior. Se replantearon las pruebas y se decidió estudiar como contactos a los convivientes del domicilio durante de los últimos dos años. Se diagnosticó un cuarto caso que estuvo durante el verano de 2018 en ese lugar. Las características de los cuatro casos se resumen en la Figura 1.

De este modo, en noviembre de 2019, tras más de 9 meses de trabajo, 86 contactos estudiados, se habían diagnosticado, además de 16 infecciones latentes, 4 casos activos. El brote se esquematiza en la Tabla 1.

Finalmente, los estudios de secuenciación del genoma completo de *M. tuberculosis* revelaron que tres cepas eran idénticas y la cuarta solo tenía un SNP de diferencia con el resto de aislados.

Figura 1. Esquema del brote.

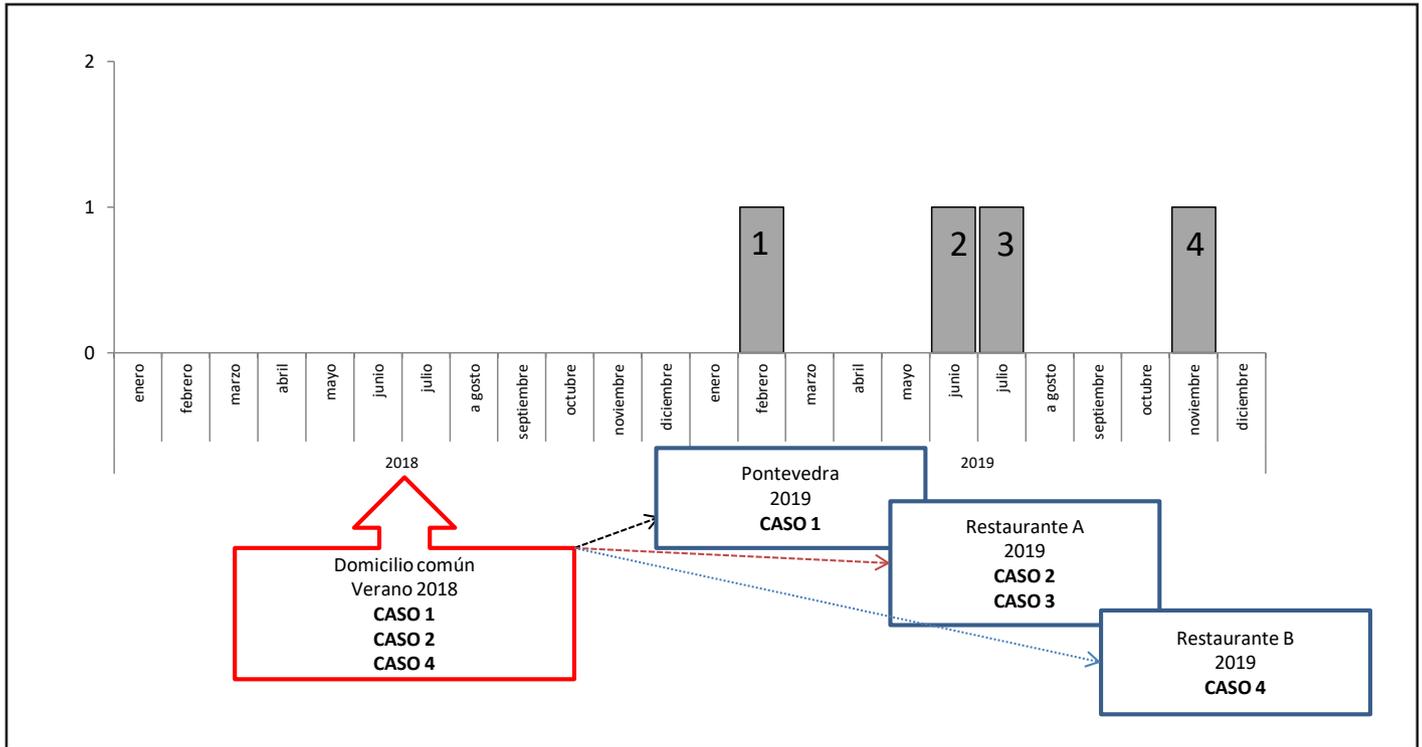


Tabla 1. Descripción de los casos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	27 años	22 años	47 años	36 años
Fecha diagnóstico	04/02/2019	03/06/2019	16/07/2019	11/11/2019
IGRA 2 / Tuberculina	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Puesto de trabajo	Camarera	Friegaplatos	Friegaplatos	Camarero
Pruebas adicionales	RX: el foco consolidativo localizado en el segmento superior del lóbulo inferior derecho. Lesiones sugestivas de TBC. PCR: Negativo. Cultivo: Positivo, <i>M. Tuberculosis</i>	RX: No concluyente. TBC. TAC torácico: patrón intersticial de tipo nodulillar difuso, con múltiples imágenes de "árbol en brote"	RX: Nódulo de 2 cm. TC: Lesiones sugestivas de TBC. PCR: Negativo. Cultivo: Positivo <i>M. tuberculosis</i>	RX: Sin hallazgos significativos Cultivo: Positivo <i>M. Tuberculosis</i>
Diagnóstico	TBC. Neumología. Pontevedra	TBC. Servicio de Urgencias. HUGCS	TBC. Neumología. HUGCS	TBC. Neumología. HUGCS
Tratamiento	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH

Ello en concordancia con los datos epidemiológicos que orientaban a 4 casos pertenecientes al mismo brote o *cluster*, cuyo

origen de contagio cabe situarlo en el domicilio temporal que facilitaba la empresa a los trabajadores.

Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis* complex en España (Estudio Remotubes)

Daniel Pérez

Microbiólogo farmacéutico. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Correspondencia:

Daniel Perez

E-mail: danipr14@gmail.com

La tuberculosis es una de las diez principales causas de muerte en el mundo. De manera global, se estima que, en 2019, esta enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTUBC), afectó a 10 millones de personas y ocasionó 1,4 millones de muertos¹. La aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos sigue siendo un grave problema de salud mundial, y según la OMS cerca de 500.000 personas mostraron resistencia a la Rifampicina (RR-TB) durante ese mismo año, y de ellas el 78% presentaron tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Asimismo, alrededor del 6% de los casos MDR-TB desarrollaron tuberculosis con resistencia extendida (XDR-TB).

En España, debido a que no son de declaración obligatoria, gran parte de los datos de sensibilidad a los fármacos contra la tuberculosis no son del todo bien conocidos². En los últimos años se han publicado diversos estudios puntuales más o menos representativos a nivel geográfico y/o temporal^{3,4}. Entre ellos destaca el estudio RETUBES, donde se describió la resistencia a los fármacos contra la tuberculosis de primera línea en nuestro país entre 2010 y 2011⁵.

Desde el 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2018 se inició el estudio REMOTUBES con el fin de conocer en la actualidad la resistencia a los fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en MTUBC en múltiples áreas geográficas de España, además de analizar los mecanismos moleculares relacionados con la misma y determinar qué factores clínico-epidemiológicos pueden estar asociados a la resistencia. En el estudio, que formó parte del Programa Integrado de investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR; proyecto 128-2014), se analizaron variables sociodemográficas, antecedentes personales y datos clínicos, así como los resultados del estudio de sensibilidad a los principales fármacos antituberculosos de primera línea (Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomina y Pirazinamida). También se realizó el

estudio de los fármacos de segunda línea (ante resistencia a los de primera): Amikacina, Capreomicina, Levofloxacino, Ofloxacino, Moxifloxacino, Linezolid, Etionamida y Kanamicina. El estudio de los mecanismos moleculares se llevó a cabo mediante técnicas comerciales (GenoType MTBDRplus/sl y Anyplex MTB/MDR/XDR), las cuales permiten detectar mutaciones en los genes *katG* e *inhA* (Isoniacida), *rpoB* (Rifampicina), *embB* (Etambutol), *gyrA* y *gyrB* (fluoroquinolonas), y en los genes *rrs* y *eis* (inyectables de segunda línea).

Se analizaron un total de 930 pacientes, todos con el resultado de las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea, y pertenecientes a 22 centros hospitalarios de tercer nivel correspondientes a 10 CC.AA. de España. De ellos, 122 (13,1%) presentaron resistencia a algún fármaco, siendo 67 (7,2%) resistentes a la Isoniacida (37 con mutaciones en *katG*, 21 en *inhA* y 1 en ambos genes), 25 (2,7%) resistentes a la Rifampicina (todos con alguna mutación en el gen *rpoB*), 11 resistentes al Etambutol (1 mutación en *embB*), y 58 resistentes a la Pirazinamida. En 105 casos se analizaron los fármacos de segunda línea, siendo 5 resistentes a las fluoroquinolonas (3 con mutaciones en *gyrA*) y 7 resistentes a los inyectables de segunda línea (2 con mutaciones en *eis* y 2 en *rrs*). En este periodo se observaron 21 (2,3%) pacientes MDR-TB y 1 caso de XDR-TB. En el análisis de la resistencia en pacientes autóctonos y extranjeros, se observó que en los casos con resistencia a la Isoniacida y aquellos multirresistentes (MDR-TB) la diferencia fue significativamente mayor en extranjeros que en los pacientes nacidos en España ($P < 0,001$). En todos los casos fue posible conocer el antecedente de tratamiento antituberculoso previo: 869 (93,4%) casos no habían recibido fármacos contra la tuberculosis, mientras que 61 (6,6%) pacientes sí habían sido tratados con anterioridad (Tabla 1). Dentro de este último grupo se incluyeron 8/21 (38,1%) casos MDR-TB y también el único caso XDR-TB. De los 930 pacientes analizados, un total de 243 (26,1%)

Tabla 1. Casos con resistencia a la Isoniacida y casos MDR-TB en función de si recibieron o no tratamiento previo, y según el país de origen de los pacientes (N=930).

Pacientes	Total N (%)	Nativos N (%)	Extranjeros N (%)	Valor p
Pacientes STP	869	564	305	
Sensibles	760 (87,5)	507 (89,9)	253 (83,0)	0,004
Resistentes	109 (12,5)	57 (10,1)	52 (17,0)	
Resistencia a la H	56 (6,4)	32 (5,7)	24 (7,9)	0,247
MDR	13 (1,5)	4 (0,7)	9 (3,0)	0,015
Mutación en <i>katG</i>	9 (2,2)	3 (0,5)	7 (2,3)	0,038
Mutación en <i>inhA</i>	2 (0,2)	0	2 (0,7)	0,122
Pacientes CTP	61	37	24	
Sensibles	48 (78,7)	31 (83,8)	17 (70,8)	0,337
Resistentes	13 (21,3)	6 (16,2)	7 (29,2)	
Resistencia a la H	11 (18,0)	4 (10,8)	7 (29,2)	0,092
MDR	8 (13,1)	1 (2,7)	7 (29,2)	0,004
Mutación en <i>katG</i>	6 (9,8)	1 (2,7)	4 (16,7)	0,073
Mutación en <i>inhA</i>	2 (3,3)	0	2 (8,3)	0,150
Total Pacientes	930	601	329	
Sensibles	808 (86,9)	538 (89,5)	270 (82,1)	0,002
Resistentes	122 (13,1)	63 (10,5)	59 (17,9)	
Resistencia a la H	67 (7,2)	36 (6,0)	31 (9,4)	0,063
MDR	21 (2,3)	5 (0,8)	16 (4,9)	< 0,001
Mutación en <i>katG</i>	15 (1,6)	4 (0,7)	11 (3,3)	0,004
Mutación en <i>inhA</i>	4 (0,4)	0	4 (1,2)	0,015

STP: Sin tratamiento antituberculoso previo; CTP: Con tratamiento antituberculoso previo; H: Isoniacida; R: Rifampicina; MDR: resistencia múltiple, al menos, a la H y R.

tuvieron que prolongar su tratamiento, debido a la toxicidad de los fármacos (hepatotoxicidad, especialmente) y/o la aparición de resistencias a estos. El resultado en los 687 pacientes restantes, se dividió en satisfactorio (tratamiento completado y curación del paciente) y en no satisfactorio (abandono, fracaso terapéutico, traslado, pérdida del paciente o fallecimiento) que representaron el 88,1% (605/687) y el 11,9% (82/687), respectivamente.

En este estudio se observaron, en líneas generales, unos porcentajes de resistencia bajos a los fármacos antituberculosos (Tabla 1), en consonancia con estudios anteriores⁵. La Isoniacida fue el fármaco con un mayor número de casos resistentes (la mayoría con mutaciones localizadas en el gen *katG*), seguido por la Estreptomocina y la Pirazinamida. Por otro lado, la Isoniacida presentó un porcentaje de casos con resistencia inicial más o menos estable respecto a los datos publicados en trabajos anteriores, e inferior en pacientes con antecedentes de tratamiento antituberculoso previo. En cuanto a la multirresistencia (MDR-TB), el porcentaje de casos con resistencia inicial y adquirida se mantuvo relativamente estable y fue similar al de

estudios previos⁵. En relación a los mecanismos de resistencia observados en el presente estudio, estos pueden ser detectados, en una gran proporción y de forma rápida y sencilla, mediante los métodos de diagnóstico molecular disponibles en la actualidad. De esta forma, se podría llevar a cabo un diagnóstico rápido de la resistencia en tuberculosis en nuestro país, en una gran parte de aquellos pacientes en que fuese preciso.

Con todo, a pesar de que los datos de resistencia a los antimicrobianos de MTBC en España no son muy elevados, diversos aspectos sociales del contexto actual, así como los flujos migratorios y la pandemia del COVID-19, junto con la infra-notificación existente de los datos de resistencia, hacen que sea muy necesario, siguiendo las recomendaciones de la OMS, seguir realizando estudios de sensibilidad a los fármacos en tuberculosis que sean representativos en nuestro país.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2020. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2015. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Madrid, España. (https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/OTROS%20INFORMES/RENAVE_vigilancia_TB_2015.pdf).
3. Pérez Del Molino Bernal ML, Túniz V, Cruz-Ferro E, Fernández-Villar A, Vázquez-Gallardo R, Díaz-Cabanela D, *et al*, Grupo Galego de Estudio de Resistencias de *M. tuberculosis*. Study of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1230-5.
4. Jiménez MS, Casal M. Grupo Español de Micobacteriología. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:22-5.
5. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, *et al*, Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-11. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2014; pii: S0300-2896(14)00222-1. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.001. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.001.

Abordaje multidisciplinar en un brote de tuberculosis en población vulnerable de personas del Senegal

Alba Artigas¹, Baye Elimane Thiaw^{1,2}, Jesús Edison Ospina^{1,2,3}, Àngels Orcau^{1,3}, Mari Carmen Ruíz⁴, Joan-Pau Millet^{1,3,4}

¹Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ²CEPS Salut. ³CIBER de Epidemiologia y salud Pública (CIBERESP, Barcelona, Spain). ⁴Serveis Clínics.

Correspondencia:

Alba Artigas

E-mail: aartigas@aspb.cat

Joan-Pau Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat

Introducción

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que mayor morbimortalidad ha causado y muy probablemente seguirá causando en el mundo dada su asociación con la pobreza y con temas estructurales de acceso a servicios sanitarios esenciales. Aunque las mayores incidencias de la enfermedad se concentran en países de baja renta, en lugares de baja incidencia, afecta más a poblaciones vulnerables como personas sin hogar, inmigrantes de países de alta carga de TB, usuarios de drogas o incluso refugiados y personas mayores^{1,2}. En Barcelona ciudad, la incidencia de TB en 2019 ha sido de 18,2 casos por 100.000 habitantes, ascendiendo hasta 54,6 casos por 100.000 habitantes en población inmigrante. Esta diferencia de hasta 3 veces superior, se ve incrementada si se observa por barrios o distritos de la ciudad, o incluso por colectivos de inmigrantes. Respecto a 2018 este incremento notable se ha observado a expensas sobre todo de la población proveniente de Pakistán, Senegal e India. Por ejemplo, la incidencia en Barcelona del colectivo de personas originarias del Senegal en el año 2019 fue de 760

casos por 100.000 habitantes, muy superior a muchos países del África subsahariana, favoreciendo la probabilidad de aparición de brotes epidémicos¹⁻⁴.

Es fundamental detectar la existencia de brotes de TB cuanto antes para realizar su estudio y aplicar las medidas de prevención y control más adecuadas⁵. Un brote epidémico en enfermedades transmisibles se define como la aparición en el mismo lugar y tiempo de nuevos casos a partir de un mismo caso índice o fuente de infección. Concretamente, en TB se define como la aparición de uno o más casos secundarios a partir de un mismo caso índice considerando el periodo de un año desde el diagnóstico del primer caso o caso primario⁶. Si bien en muchas ocasiones la falta de un buen sistema de vigilancia epidemiológica hace que no se detecten, la existencia y el número de brotes epidémicos de TB está asociado al buen control o no de la enfermedad en un determinado contexto. Su aparición se ve favorecida por factores como el tiempo de exposición al caso índice, el hacinamiento, la carga bacilar en el esputo, la prevalencia de infección latente entre los contactos, la inmunidad natural, el retraso diagnóstico (RD) o del inicio de tratamiento, la edad o la coinfección por el VIH³⁻⁵.

Presentamos a continuación el abordaje multidisciplinar e investigación epidemiológica de un brote de TB en el colectivo de Senegal, que ocurrió en la ciudad de Barcelona y que afectó a un mínimo de 12 personas entre finales de 2018 y principios de 2020.

La investigación

Un hombre de 56 años, vendedor ambulante procedente de Senegal, acude a urgencias del Hospital del Mar el 30 de octubre de 2020 por un cuadro de fiebre, tos, disnea y pérdida de peso de varias semanas de evolución. Presenta una radiografía de tórax con resultado sospechoso de TB. Se procede al aislamiento respiratorio y se le practica baciloscopia de esputo que es positiva y Gen-Xpert que confirma el diagnóstico para *Micobacterium tuberculosis* y su sensibilidad a rifampicina. El 05 de noviembre de 2018 se inició el tratamiento con 4 fármacos y posteriormente el antibiograma confirmó que la cepa era sensible a los fármacos de primera línea.

Aunque el hombre llevaba viviendo en España desde junio de 2011 y se comunicaba y entendía bien en castellano, la enfermera del Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB) responsable del caso, solicitó el soporte e intervención al programa de Agentes Comunitarios de Salud (ACS). Se desarrollaron acciones orientadas a mejorar el nivel de respuesta del paciente ante un tratamiento extenso, y a realizar el estudio de contactos pertinente, puesto que el paciente manifestó vivir en un piso okupa. En este, se habían detectado otros casos de TB en el pasado cercano y se encontraba ubicado en el corazón del barrio El Raval (distrito de Ciutat Vella), el distrito con mayor incidencia de TB de la ciudad.

La enfermera de Salud Pública y la enfermera gestora de casos del hospital iniciaron la recogida de información y gestión del caso y sus contactos. El ACS visitó al paciente durante su ingreso hospitalario el 9 de noviembre, le explicó todos los aspectos relacionados con la enfermedad, aclaró sus dudas e inquietudes y transmitió la importancia de realizar adecuadamente el tratamiento y los cuidados oportunos para terminar con éxito el largo proceso. Para garantizar el cumplimiento del tratamiento, el paciente aceptó realizar tratamiento directamente observado (TDO) ingresado en Serveis Clínics (Centro sanitario especializado en TB en la ciudad), donde podría estar hasta completar el tratamiento. Finalmente hablaron del sensible tema de los contactos convivientes y el paciente después de dudarle y negarse a proporcionar información, autorizó al ACS para que hablara con sus compañeros de vivienda y les revelara que estaba enfermo de TB. Era muy importante que se hiciera el censo y estudio de contactos correspondiente para identificar posibles nuevos casos o infectados.

Estudio y seguimiento de los casos y contactos

Como en otras ocasiones, la unidad clínica de TB del hospital se encargó de realizar también el censo y estudio de contactos convivientes del caso y desde Epidemiología de la ASPB el estudio de contactos comunitario. Se contó para ello con el equipo de ACS. Una vez que el paciente proporcionó al ACS el teléfono de uno de los contactos convivientes y tras muchas llamadas telefónicas sin éxito, se decidió visitar directamente el domicilio. Allí y tras una larga reunión de tres horas, se pudo establecer que el piso tenía unos 50 m², dos pequeñas habitaciones, una cocina, un baño y una sala comedor cuyas ventanas daban a la calle y que hacía de comedor y dormitorio. La ventilación y la luz natural eran muy reducidas en todo el apartamento a excepción de la sala comedor, las condiciones higiénicas eran muy precarias y el nivel de hacinamiento estaba presente en cada rincón del habitáculo. Vivía un grupo variable de entre 15 y 30 personas, dependiendo del día y la temporada, y la gran mayoría eran jóvenes de entre 20 y 45 años procedentes sobre todo de Senegal la mayoría y unos pocos de Gambia y Mali. Tras la reunión, se pactó con el líder de la comunidad (un hombre mayor de 50 años), empezar el cribaje de los contactos cuanto antes en la Unidad de TB del CAP Drassanes ubicado en el mismo barrio.

Tras este primer caso, desde el mes de marzo hasta noviembre de 2019 se diagnosticaron 8 casos más de TB, 7 de ellos con TB Pulmonar bacilífera y uno con una TB Pleural. Entre diciembre de 2019 y enero de 2020 se diagnosticaron dos casos más. Se relacionaron un total de 12 casos de TB, de los cuales 10 vivieron durante algún tiempo en la casa okupa del barrio el Raval y 2 que vivían uno en Besós Mar (quien visitaba con cierta frecuencia la casa okupa del Raval) y otro caso en una nave okupa de la ciudad, donde vivían unas cincuenta personas y que se veía con alguna frecuencia con algunos amigos que vivían en la casa okupa del Raval. De entre todos los casos se censaron un total de 44 contactos, 17 convivientes de la casa ocupada y 27 comunitarios. Del total de casos, en el momento actual 6 habían completado el tratamiento, 3 se habían trasladado a otra región sanitaria y 3 seguían aún en tratamiento.

Para el correcto seguimiento y tratamiento de los casos y los contactos se identificaron una serie de problemas o limitantes que hubo que hacer frente desde el PPCTB a partir del trabajo en equipo de los ACS, enfermeras de salud Pública, gestoras de casos y equipos de TDO: condiciones socio-económicas precarias, barrera idiomática y cultural, adherencia irregular a los tratamientos, transgresiones con tóxicos (consumo de alcohol, tabaco...), asistencia irregular a los controles, alta movilidad

geográfica que dificultaba la adherencia y el seguimiento, baja percepción de riesgo ante la enfermedad, situación administrativa irregular con acceso limitado al sistema sanitario al no disponer de tarjeta sanitaria, entorno socio-familiar complejo y dificultades para contactar de forma efectiva con los líderes de las casas ocupadas.

Intervenciones y actividades

En mayor o menor grado, la gestión de los 12 casos y los contactos implicó finalmente a todas las unidades clínicas de TB de la ciudad (Hospital del Mar, Drassanes, Valle Hebrón, Sant Pau y Clínic), a los equipos de ETODA y la clínica de tuberculosis Serveis Clínic. La puesta en marcha de las diferentes intervenciones implicó coordinación y colaboración permanentes, centralizadas por las enfermeras gestoras de casos, así como de todos los actores implicados: terapeutas de TDO, ACS, equipo médico, de enfermería y trabajadores sociales. El trabajo interdisciplinar permitió desarrollar las siguientes intervenciones: educación sanitaria, TDO, mediación, recogida de muestras y realización PT en el domicilio, acompañamiento a las visitas, llamadas telefónicas para reforzar la adherencia y las visitas, flexibilidad en el acceso a la asistencia en el centro hospitalario (reprogramación de pruebas y visitas, adaptabilidad de horarios), derivación a otros recursos sociales. Para que estas intervenciones pudieran ser llevadas con éxito fue imprescindible una aproximación empática, para establecer una adecuada relación de confianza y una comunicación ágil y fluida entre los diferentes actores para el seguimiento y resolución de las incidencias.

Desde el Servicio de Epidemiología se realizaron con los 12 casos y sus respectivos contactos un total de 18 visitas al domicilio (sin tener en cuenta las visitas diarias del TDO por parte de Serveis Clínic), 39 acompañamientos (visitas programadas, servicios sociales, ONGs y planificación familiar), y un total de 357 llamadas telefónicas a casos y contactos, durante los más de 12 meses que duró el seguimiento de todos los casos y contactos. Se realizaron 115 mediaciones lingüísticas con personal sanitario y de servicios sociales, 18 mediaciones familiares para resolución de conflictos de convivencia, 93 consejos asistidos con los casos y sus contactos, 7 búsquedas activas en ámbito comunitario y 97 sesiones individuales y colectivas sobre la TB.

Discusión

En la investigación epidemiológica de este brote hemos podido detectar cómo la existencia de un importante retraso diagnóstico, la inmigración o las condiciones precarias de vida de las personas pueden ser determinantes para la aparición de

brotes que afecten a varias personas. Tal como hemos observado en este brote de TB entre senegaleses y como muestra la bibliografía, la mayoría de los brotes de TB suceden en el ámbito familiar y conviviente y suelen ser generados por varones, a partir de un importante retraso diagnóstico (RD) y con la existencia de lesiones cavitadas³⁻⁵. Sin embargo, el ámbito comunitario, el escolar o laboral deben ser también tenidos en cuenta a la hora de realizar el estudio de contactos y nunca deben descartarse en estos, posibles brotes sobre todo si está asociado a un RD importante, cuando haya afectación pulmonar cavitada o si afecta a poblaciones vulnerables como inmigrantes de países de alta incidencia de TB que viven en condiciones precarias.

Para poder detectar los brotes, es fundamental implementar las medidas de prevención y control y realizar un buen censo y estudio de contactos en los diferentes ámbitos alrededor de cada caso siempre con la visión de salud pública que busque relacionar los casos que muchas veces se han diagnosticado en momentos y centros diferentes⁷. Se ha descrito el brote desde el conocimiento del caso índice, pero la detección del primer caso o caso primario que permitió relacionar los siguientes, fue en el mes de septiembre de 2019. Fue la investigación epidemiológica la que nos llevó a descubrir el caso índice que había convivido con los diferentes casos secundarios.

Es de destacar que en los casos que hay detrás de este brote han participado los diferentes actores del PPCTB de todas las unidades clínicas de TB, personal de salud Pública y equipos de TDO junto a los ACS. En este sentido y si queremos dar un paso adelante en el control de la TB en áreas de mediana y baja incidencia, la infra detección de los brotes de TB es un problema que debería abordarse desde las unidades de vigilancia de salud pública, poniendo a su disposición a personal de enfermería especializado y con experiencia en la gestión de casos y brotes de TB. También es importante destacar lo que también observamos en nuestro brote, que, a mayor RD del caso índice, mayor número de casos secundarios. Es más, algunos estudios han podido establecer una relación lineal entre el número de brotes y el tiempo de retraso diagnóstico lo que convierte al RD en un problema fundamental de identificar y de abordar en nuestro ámbito^{3,4}.

Tras la realización de una buena encuesta epidemiológica que debe llevar incorporada la realización del censo y estudio de contactos, si queremos aspirar a un buen conocimiento de los patrones de diseminación de la enfermedad y para poder controlar mejor los brotes epidémicos, debería establecerse de rutina la incorporación de las técnicas moleculares delante de cada caso de TB⁵. Esto nos permitiría conocer mejor las fuentes de contagio y las cadenas de transmisión de la enfermedad y ayudaría a establecer mejor las medidas de control a nivel

poblacional. Los estudios moleculares nos permitirán también establecer con mayor claridad cuál ha sido el caso índice que ha originado el brote en detrimento del caso primario o primer caso de TB que ha abierto la sospecha. Estamos convencidos que esta medida sería un muy buen complemento al censo y estudio de contactos clásicos y una estrategia sin duda, muy coste-efectiva. En el brote que nos ocupa, la llegada del SARS-CoV-2 ha enlentecido la gestión y envío de muestras para realizar las técnicas moleculares. Una vez dispongamos de sus resultados podremos ver si los casos relacionados epidemiológicamente, estaban afectados o no por las mismas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

La rapidez en la detección de un caso y la realización del estudio de contactos correspondiente es otro aspecto fundamental para la identificación de los brotes de TB. Con esta actuación temprana pueden llegar a evitarse muchos nuevos casos de TB sobre todo si se realiza un EECC temprano que ayudará a detectar de forma precoz nuevos casos, diagnosticar a los infectados e iniciar tratamiento de la infección tuberculosa latente o incluso quimioprofilaxis primaria si fuera preciso^{2,7}.

Por último, pero no menos importante, es de destacar que la detección y la gestión del brote ha sido llevada de forma rápida y con éxito gracias a la colaboración multidisciplinar dentro del programa de TB de la ciudad de Barcelona de los diferentes actores de forma coordinada: personal médico y de enfermería de salud pública, médicos y enfermeras gestoras de casos, los equipos de TDO (ETODA), el equipo de agentes comunitarios de salud de Barcelona y la clínica de tuberculosis Serveis Clínics. Cabe destacar la importancia de incorporar también un actor fundamental en la gestión de casos y de brotes en un futuro como son los servicios sociales que podrían darle a los casos con necesidades sociales un abordaje integral y un seguimiento con ayudas y acompañamiento más allá de la enfermedad. En este sentido, tener TB en estos colectivos socio económicamente desfavorecidos debería de ser una oportunidad de reinserción para pacientes extremadamente vulnerables como el caso del brote que nos ha ocupado, inmigrantes en situación de pobreza extrema y sin domicilio fijo.

Recomendaciones

A partir de la experiencia de la gestión de este y otros brotes de TB creemos que es muy importante ante todo caso de TB rea-

lizar la encuesta epidemiológica, el censo y estudio de contactos desde los profesionales de salud pública⁷. Éstos han de estar muy atentos en relacionar los casos y detectar la aparición de posibles brotes sobre todo cuando afectan a pacientes en principio no relacionados entre ellos. Para la gestión de los casos y el éxito en el tratamiento de éstos y los brotes, es fundamental que el personal de enfermería se coordine con las enfermeras gestoras de casos en las unidades clínicas de TB. Trabajar conjuntamente además con los agentes de salud si existe barrera idiomática o cultural y con los servicios de TDO si se identifican personas potencialmente incumplidoras, es también una clave para el éxito⁸. Otro de los factores a tener en cuenta dada la movilidad de ciertos colectivos es la importancia de la comunicación y del trabajo conjunto del personal de enfermería de SP de diferentes unidades de vigilancia epidemiológica o incluso entre CCAA no solo para mejorar el seguimiento de los casos que emigran sino además para relacionar casos de TB que forman parte del mismo brote. Finalmente, el estudio molecular de las cepas aisladas permitirá conocer mejor las dinámicas de transmisión lo que facilitará las estrategias de cribaje de contactos.

Bibliografía recomendada

1. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
2. La tuberculosis a Barcelona 2017. Agència de Salut Pública de Barcelona. Disponible a: <https://www.aspb.cat/documents/tuberculosis-barcelona-2017/>
3. Faccini M, Codecasa LR, Ciconali G, et al. Tuberculosis outbreak in a primary school, Milan, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):485-7.
4. Bran C, Cayla JA, et al. Estudio de los brotes de tuberculosis que han generado informes epidemiológicos en Cataluña (1998-2002). *Arch Bronconeumol*. 2006;42(6):260-6.
5. Solsona J, Caylà JA, et al. Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an innercity district. Cooperative Group for Contact Study of Tuberculosis Patients in Ciutat Vella. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5: 724-31.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. 2ª Ed. MAdrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
7. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med*. 2011;9:127. Published 2011 Nov 28.
8. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012;12:158.

Cribaje de infección tuberculosa latente en grupos de riesgo

Jesús Rodríguez González

Neumólogo. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife..

Correspondencia:

Jesús Rodríguez

E-mail: jesusrgtej@gmail.com

La infección tuberculosa latente (ITBL) implica la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en un huésped sin que haya repercusión clínica, y este estado de latencia del germen es debido al acorralamiento de MTB por nuestro sistema inmunitario. Hasta la fecha no tenemos ninguna prueba diagnóstica exacta que nos indique este momento evolutivo de la interacción entre MTB y nuestro organismo. En lo referente al diagnóstico de la ITBL disponemos tan sólo de pruebas miden la respuesta inmunológica frente a antígenos de MTB, la prueba de la tuberculina y los *interferon gamma release assays* (IGRAs). Éstas no distinguen realmente si tenemos el microorganismo en forma latente, si existe o no alto riesgo de que pase a enfermedad tuberculosa o, si ya no lo tenemos porque lo hemos tratado; ni siquiera tenemos orientación alguna de si la infección es reciente o remota. Por ello, debemos tomar con cautela los resultados de las pruebas disponibles, y lo que más peso va a tener en la toma de decisiones a nivel clínico, es el hecho de elegir bien a quién diagnosticar y por ende a quién tratar, o sea, hacer búsqueda activa de los pacientes de riesgo.

El hecho de tratar a nuestros pacientes en los que se diagnostica o se presume que tengan ITBL, forma parte de las estrategias de eliminación de tuberculosis de la OMS, siempre tras el principal objetivo que es diagnóstico y tratamiento de los casos de enfermedad tuberculosa.

Se estima que la prevalencia de ITBL a nivel mundial está en el 24.8% de la población¹, y existe múltiples grupos de riesgo en los que se ve favorecido el paso de ITBL a enfermedad tuberculosa, eso sí, con distinto peso en la balanza a favor del desarrollo de tuberculosis, teniendo en cuenta permanencia y asociación en el tiempo de dichos factores de riesgo en el huésped susceptible. Es de especial relevancia el aumento de ITBL por tuberculosis multirresistente, estimándose que 3 de cada 1.000 personas en el mundo son portadoras de ITBL por tuberculosis multirresistente², lo que nos debe hacer implementar los esfuerzos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de estos casos dadas las

implicaciones, sobre todo de complejidad y seguimiento, de los posibles enfermos de tuberculosis MDR.

Existe mucha bibliografía al respecto de los clásicos grupos de riesgo con más alta probabilidad de desarrollo de tuberculosis. Entre estos grupos de riesgo destacan aquellos que reciben inmunosupresores de diversa índole, sobre todo en relación de múltiples enfermedades crónicas con base inmunológica en el campo de la dermatología, la reumatología, aparato digestivo, oftalmología y neurología, y hay que poner especial hincapié en el tipo de inmunosupresor y si éste realmente está relacionado con el desarrollo de TB o no. Además, existen factores de riesgo, etiquetados como menores o también llamados de intermedio o bajo riesgo que, si se combinan entre ellos, posiblemente sí que tengan un papel importante, sobre todo teniendo en cuenta enfermedades muy prevalentes como la diabetes *mellitus*, el tabaquismo o la desnutrición, o bien, el uso de inmunosupresores no anti-TNF, como los corticoides o el metotrexato. Otro grupo de especial importancia son los pacientes con neoplasias, especialmente las neoplasias de cabeza y cuello, y las neoplasias hematológicas.

Para el clínico, tomar decisiones de tratamiento es complicado, aún más, teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida de nuestra población, y no sólo por el hecho de la edad, sino por las mencionadas comorbilidades, existiendo muchas veces la incertidumbre de si realmente la balanza riesgo-beneficio es favorable para nuestra intención de tratar.

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente³, que incluye 122 estudios, con 116.197 resultados positivos de prueba de la tuberculina o IGRAs, en 19 poblaciones diferentes de riesgo, se determina el riesgo absoluto de desarrollo de enfermedad tuberculosa. Estudian la incidencia de enfermedad tuberculosa en estos grupos, así como el riesgo de estos grupos de progresar a enfermedad tuberculosa. En este estudio se integra cada factor de riesgo con las distintas pruebas diagnósticas de ITBL utilizadas (tuberculina ≥ 5 mm o ≥ 10 mm o IGRA), observándose

discrepancias dependiendo de la prueba diagnóstica utilizada y el punto de corte de la PT utilizada, lo que orientaría a qué prueba sería la mejor para cada patología de riesgo. Como ejemplo, serviría el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis, en los que sería más útil para predecir su evolución a enfermedad tuberculosa los IGRAs, siendo la prueba de la tuberculina en sus puntos de corte de 5 y 10 mm peor para estimar la progresión a enfermedad tuberculosa.

Diversas sociedades científicas de especialidades médicas que usan frecuentemente los fármacos inmunosupresores, en particular los anti-TNF, han elaborado algoritmos de diagnóstico y tratamiento, orientando cómo se debe hacer diagnóstico de infección tuberculosa latente en sus casos particulares, y cuándo y con qué tratar estos casos. Esto también es motivo de consulta habitual en las consultas de neumología-infecciosas.

Una incertidumbre que se plantea en el cribado de ITBL, es el hecho de que estas pruebas diagnósticas no nos dan información acerca de si una vez tratado el paciente... ¿cómo podríamos diagnosticar si se ha reinfectado o no con otra cepa?, o incluso, ¿sabemos si realmente lo hemos curado de la infección con el tratamiento pautado? Es el caso de los pacientes tratados con biológicos, lo tratamos en un determinado momento, pero sigue teniendo ese factor de riesgo en el tiempo; ¿qué riesgo tiene ese paciente en los años siguientes a haberlo tratado?, ¿cuánta cobertura le hemos proporcionado a nuestro paciente?; son preguntas frecuentes en nuestra práctica diaria, que solemos timonear con nuestra balanza riesgo – beneficio. Tenemos muchos puntos de mejora en este sentido.

Es de gran importancia, si queremos erradicar la tuberculosis, evolucionar hacia herramientas claras y de fácil aplicación, que integren los diversos factores de riesgo y los métodos diagnósticos a usar, aunque no tengamos un *gold standard*, por ejemplo, usando estrategias de diagnóstico dual (PT+ IGRA/ IGRA+IGRA, ...), a la espera de nuevas pruebas, como se recogen en literatura reciente, sobre todo en población con inmunosupresión farmacológica⁴.

Tenemos disponible desde hace años una calculadora online de riesgo, pero con varios puntos de mejora recogidos en la literatura⁵, llamada "Online TST/IGRA interpreter", disponible en www.tstin3d.com/index.html, en la que se integran variables de diagnóstico, edad, lugar y tiempo de procedencia y estado de vacunación BCG, con 15 factores de riesgo, obteniendo mediante un cálculo matemático un informe, en el que se especifican el valor predictivo positivo con respecto a ITBL, el riesgo anual de desarrollo de enfermedad tuberculosa y el riesgo de toxicidad si se usa como tratamiento la isoniacida. Con respecto a esta herramienta, de las 15 comorbilidades, 11 son de alto riesgo y ya

indicarían que a estos pacientes habría que tratarlos, por lo que este sería un punto de mejora a valorar, incluyendo un abanico más amplio de patologías de riesgo. Además, la calculadora otorga a los IGRA positivos un valor predictivo positivo $\geq 98\%$, lo que es excesivamente alto.

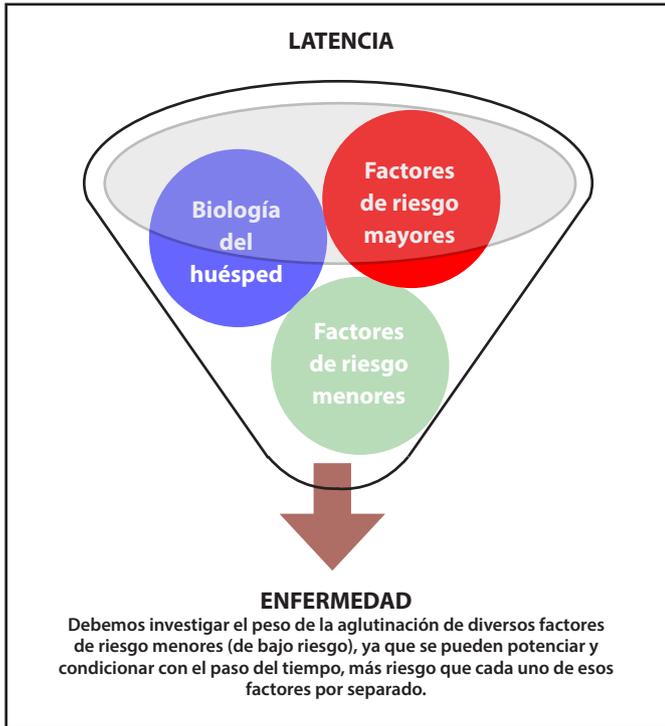
Dispondremos de nuevos métodos para el diagnóstico de ITBL, como los nuevos test cutáneos (C-TB and Diaskintest), aún no disponibles en Europa. Otras aproximaciones incluyen: el uso del PET-TC, la detección de antígenos expresados en latencia de *Mycobacterium tuberculosis* y otros marcadores aún en investigación actualmente⁶, pero ninguna herramienta se acerca al ansiado *gold standard*.

En relación al amplio grupo de pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente con el uso biológicos, no solo anti-TNF, debemos reconocer cuáles realmente están implicados en las reactivaciones de la infección tuberculosa, a fin de evitar tratamientos innecesarios, como es el caso de los anti-IL-17A (secukinumab o ixekizumab) los agentes del receptor anti-IL-17 (brodalumab) que no afectan significativamente al riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Del mismo modo, el riesgo de reactivación ITBL bajo bloqueo terapéutico de la vía receptora IL-6/IL-6 (tocilizumab, siltuximab o sarilumab) parece ser menor que el observado con agentes anti-TNF- α . Sin embargo, el uso de otros como el Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano, sí parece estar relación de reactivación de ITBL⁷.

En el abordaje de la infección tuberculosa latente, con la información suministrada de las pruebas diagnósticas actuales, integrada con la mejor identificación de los grupos de riesgo y teniendo en cuenta que los pacientes pueden combinar varias patologías que pudieran ser sinérgicas, podemos elegir con poco margen de error, a quién diagnosticamos y tratamos. Hay conocimiento en la literatura del impacto por separado de los llamados factores de bajo o moderado riesgo, pero en la mayoría de las guías, incluida la de la OMS, no se recomienda ni el diagnóstico ni el tratamiento, sobre todo argumentando que la gran mayoría de estos pacientes dejados a evolución natural no desarrollarán la enfermedad tuberculosa. En cambio, no se hace mención a la combinación de estos factores, denominados de bajo o moderado riesgo entre sí, presentándose a veces en un mismo paciente varios de ellos, y que sí que debería tenerse en cuenta el impacto conjunto de ellos, pero se precisa de estudios epidemiológicos futuros que lo avalen (Figura 1).

Esperemos que, en un futuro no muy lejano, podamos abordar la infección tuberculosa latente como se merece, y para ello es fundamental la integración de la investigación en todos sus ámbitos, la epidemiología, la clínica, lo social y lo político.

Figura 1. La convergencia de factores y el desarrollo de enfermedad tuberculosa.



Bibliografía

1. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, *et al.* The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019; <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>.
2. Gwenan M Knight, C Finn McQuaid, Peter J Dodd*, Rein M G J Houben. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 903–12 Published Online July 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30307-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30307-X)
3. Jonathon R Campbell, Nicholas Winters, Dick Menzies. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;368:m549 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m549>
4. Fernández-Blázquez A, *et al.* Diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes inmunodeprimidos y/o candidatos a terapias biológicas mediante el uso combinado de dos pruebas IGRA: T-SPOT.TB/Quantiferon TB Gold In-Tube vs. TSPOT.TB/Quantiferon TB Gold Plus. *Arch Bronconeumol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.011>
5. Sclarici M, Dekitani K, Chen L, SokolAnderson M, Hoft DF, Chatterjee S (2018) A scoring strategy for progression risk and rates of treatment completion in subjects with latent tuberculosis. *PLoS ONE* 13(11): e0207582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207582>
6. Mehaffy C, Kruh-Garcia NA, Graham B, Jarlsberg LG, Willyerd CE, Borisov A, Sterling TR, Nahid P, Dobos KM. 2020. Identification of Mycobacterium tuberculosis peptides in serum extracellular vesicles from persons with latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol.* 58:e00393-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00393-20>.
7. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S21-S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.