

MESA: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID

Moderadores: **Juan Bellido.** *Epidemiólogo. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Alexis Sentís. *Epidemiólogo. Departamento de epidemiología. Epiconcept, París. Francia.*

Brote de tuberculosis en una residencia institucionalizada de personas con discapacidades intelectuales a partir de “un caso índice” con derrame pleural tuberculoso. Resultados a los 6 meses

Borderías Luis¹, Casas María¹, Garrapiz I², Castellón A³

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario San Jorge. Huesca. ¹Salud Pública, Huesca. ²Centro de Salud de Grañen. ³Centro de Salud Pirineos. Huesca.

Correspondencia:

Luis Borderías

E-mail: lborderiasc@gmail.com

Introducción

En el año 2019 la declaración de tuberculosis (TB) en Aragón fue de 9,9 casos/10⁵ habitantes. Durante el mismo año, se declararon 2 casos de TB-MDR, ninguna cepa TB-XDR y se notificaron 8 brotes de TB; 7 en el ámbito familiar y 1 en el institucional. El total de casos confirmados en estos brotes fue de 14¹.

El riesgo de desarrollar una TB activa tras la infección tuberculosa se estima entre el 5-15% y la mitad la desarrollará entre los 2-5 años siguientes por lo que está justificada la búsqueda de contactos cuando se detecta un caso de tuberculosis en la población².

En la actualidad, muchas de las personas con deficiencias mentales e intelectuales ya no fallecen en las primeras décadas de la vida y logran supervivencias cercanas a la media de la población debido a los avances médicos y de cuidados. Se han creado instituciones encargadas de la atención y cuidado de estas personas dependientes una vez que la familia y tutores no pueden atenderlas directamente de forma continuada. Durante la pandemia COVID, la implementación de medidas que eviten la transmisión aérea han podido tener un efecto protector sobre la transmisión de otras enfermedades como la TB, pero también

han generado aspectos potencialmente negativos (incremento del tiempo en el interior de los edificios, menor disponibilidad de personal, menor accesibilidad a los servicios sanitarios, etc).

La población con déficits intelectuales severos conlleva unos problemas añadidos para el diagnóstico y manejo de la enfermedad (dificultad en la obtención de Rx y muestras adecuadas, niveles de sedación mayor por ausencia de colaboración y toma de fármacos múltiples, relaciones de contacto manual más frecuentes, etc) agravadas durante la pandemia COVID.

Se describe un brote en una residencia de discapacitados intelectuales mixta tras un caso índice de un derrame pleural tuberculoso en una residente de 64 años. Tras consultar las bases de datos (EMBASE, Web of Science, SCOPUS, Pub Med, Science Direct) hay escasa información sobre el manejo de los brotes en este tipo de pacientes³.

Material y método

En abril de 2021 se diagnosticó a una residente TB pleural (histología y PCR a *M. tuberculosis* en tejido y líquido pleural), sin lograr aislar la cepa en cultivo. Se realizó un estudio de contactos TB en un centro con 3 residencias independientes y medidas sanitarias para el COVID, a 147 residentes institucionalizados

(edificio A: 74, edificio B: 30 y edificio C: 43). Se realizó un primer Mantoux con 2 UI de tuberculina PPD RT23 y a los negativos se repitió un nuevo Mantoux a los 8-10 días (*efecto booster*).

A los todos se les administró rifampicina 10 mg/Kg/día bien como quimioprofilaxis primaria (QP1^a) a los tuberculin negativos durante 8-10 semanas, bien como tratamiento de la tuberculosis latente (TITL) durante 4 meses ya que conlleva un menor tiempo de tratamiento y menos interacciones farmacológicas⁴. Tras este tiempo a los tuberculin negativos se repetía un nuevo Mantoux, si este era negativo se suspendía la rifampicina y si era positivo se prolongaba 2 meses más (TITL), tras realizar Rx de tórax y descartar enfermedad activa.

También se estudiaron 124 trabajadores (edificio A: 58, edificio B: 45; edificio C: 21). Se les aplicó el protocolo del estudio de contactos del *Manual de procedimiento para la prevención y control de la Tuberculosis de Aragón* basado en la realización de la prueba del Mantoux con 2 Unidades PPD -RT23 y Rx de tórax en 2 proyecciones⁵. 4 trabajadores con Mantoux negativo tenían algún tipo de inmunodeficiencia por toma de fármacos y se les realizó un test de Quantiferon. Los trabajadores con PPD + iniciaban tratamiento profiláctico con isoniacida (TITL) a la dosis de 5 mg/Kg de peso/24 horas hasta un máximo de 300 mg/día durante 6 meses. A los trabajadores tuberculin negativos se les realizó un nuevo Mantoux a los 2 meses y si existía conversión se pautaba tratamiento con isoniacida durante 6 meses (TITL).

En los 4 casos que se logró el cultivo de BK se realizaron pruebas de biología molecular (*Spoligotyping* y RFLP).

Resultados

El Mantoux inicialmente fue positivo en 88 de los 147 residentes (60%). Durante el estudio se detectaron 5 casos más (4 mujeres y un varón) con enfermedad tuberculosa pulmonar (3 residentes y 2 trabajadoras), todos ellos con Mantoux positivo. En 3 pacientes institucionalizados el diagnóstico se realizó mediante cultivo de aspirado bronquial (2) y la realización de una BAAG que evidenció granulomas y PCR positiva sin lograr cultivar (1). En las 2 trabajadoras el diagnóstico se realizó a través de cultivo de aspirado bronquial (1) y por cultivo de tejido de un NPS (1).

2 residían en el edificio A (2/74), 2 en el B (2/30) y ninguno en el C (0/43). Una trabajadora lo hacía en el edificio A (1/58) y 1 en el B (1/45) y ninguno en el C (0/21), por lo que hay diferencias de prevalencia entre el Edificio C (0/65, 0%) y el A (3/132, 2,27%) y B (3/75, 4,0%).

2 residentes y una trabajadora presentaron imágenes cavitadas en Rx de tórax. Los 2 residentes tenían cuadro de importante deterioro del estado general sin fiebre y sin clínica respiratoria

evidente por lo que posiblemente alguno de ellos sea el verdadero caso índice.

Las 4 cepas cultivadas eran sensibles a RFM, INH, PRZ y ETM. Los enfermos fueron tratados con la pauta clásica de RFM/INH/ETM/PRZ (2), RFM/INH (4). Una paciente falleció a los 3 meses por deterioro general sin clínica de infección activa con mejoría de la imagen radiológica y control clínico de su enfermedad. Una paciente presentó cuadro de exantema cutáneo macular pruriginoso con *prick test* positivo a pirazinamida por lo que se suspendió y se reintrodujeron de forma progresiva RFM, INH y ETM sin recidiva.

57/144 residentes y 33/122 trabajadores presentaron Mantoux positivo sin enfermedad. Entre los residentes, 4 sujetos presentaron elevación de las enzimas hepáticas que obligó a suspender la medicación y 15/144 desarrollaron convulsiones y/o cambios del comportamiento debido a la interacción de la rifampicina con los fármacos habituales de estos pacientes (anticomiales, IERS, tranquilizantes, antipsicóticos, etc.) que obligó a suspenderla. Entre los trabajadores no hubo efectos secundarios que obligaran a suspender el tratamiento.

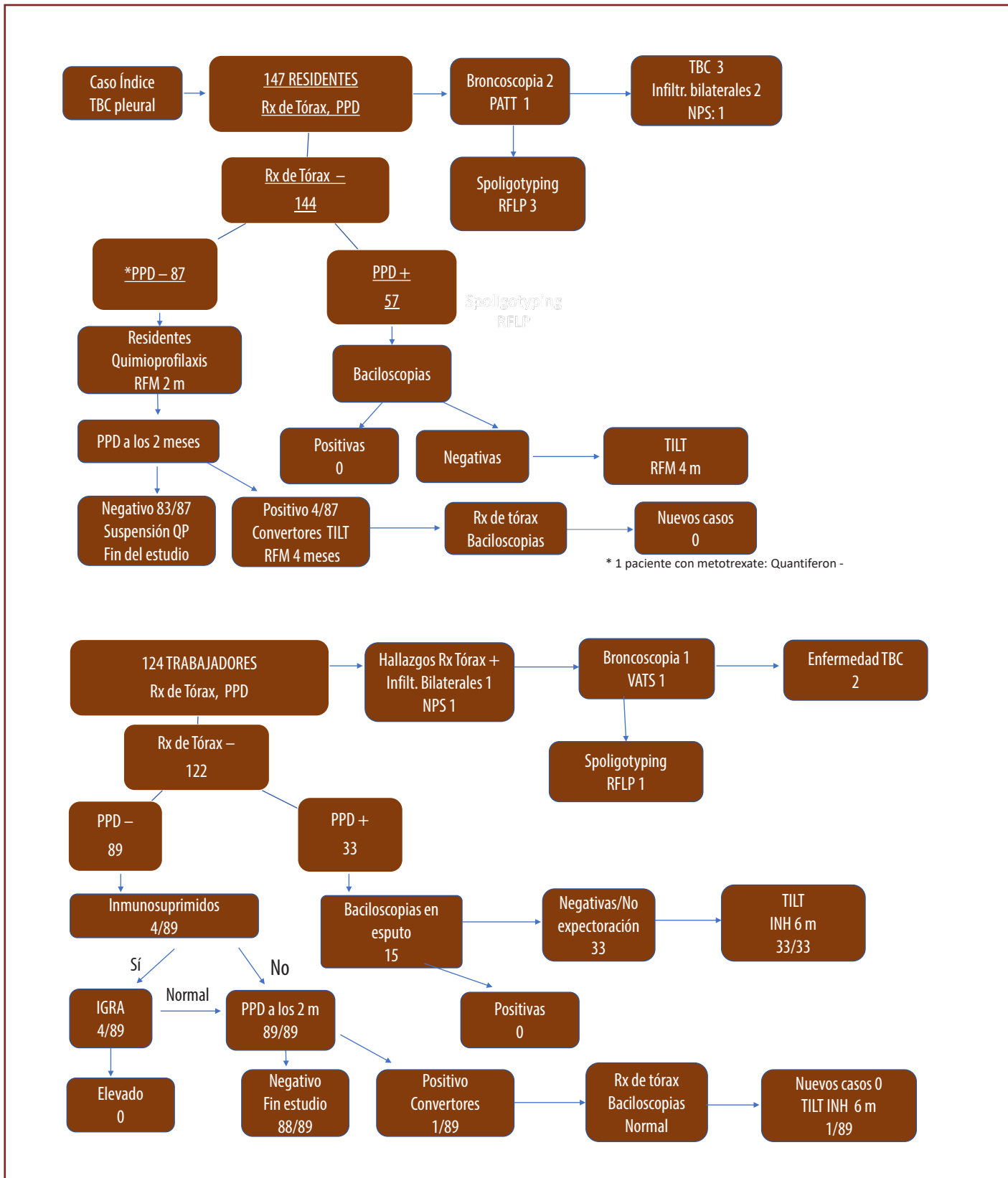
Conclusiones

- Este brote confirma la necesidad de iniciar rápidamente el estudio de contactos a toda la población expuesta a un caso de TB pleural buscando el caso índice "auténtico" y los casos secundarios.
- La rifampicina presentó un elevado porcentaje de efectos secundarios obligando a suspenderla en un 2,8% por hepatitis y un 10,5% por convulsiones debido a interacción farmacológica con anticonvulsivantes, antipsicóticos, tranquilizantes y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.
- La minusvaloración de los síntomas generales en los pacientes con retraso intelectual relacionándolo con los procesos generales de base y no con la TB así como la ausencia de síntomas respiratorios ha favorecido este extenso brote ya que en ausencia de COVID probablemente se habría diagnosticado alguno de los casos detectados más tempranamente.
- Por las características clínicas y radiológicas pensamos que el caso índice es un paciente diagnosticado con posterioridad (caso 2 ó 3) a la espera de los estudios de biología molecular.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Sofía Samper la realización de las pruebas de biología molecular de las cepas de *M. tuberculosis*.

Figura 1. Rx de tórax y Mantoux en residentes y trabajadores.



NPS: Nódulo pulmonar solitario; PATT: Punción aspiración transtorácica; TILT: Tratamiento de infección tuberculosa latente; QP: Quimioprofilaxis; INH: Isoniacida; RFM: Rifampicina.

Bibliografía

1. Información anual. Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis TBC en Aragón. Año 2019. Dirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón. <https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Tuberculosis.+Arag%C3%B3n+2019.pdf>
2. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, *et al.* Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection...15%? *Chest*. 2016 Feb;149(2):516-525. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.017. PMID: 26867835
3. Antusheva E, Mironuk O, Tarasova I, Eliseev P, Plusnina G, Ridell M *et al.* *Journal of Hospital Infection* 2016; 93: 187e190
4. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, *et al.* Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):318-329
5. Protocolo de Vigilancia de la tuberculosis. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Gobierno de Aragón. https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/36_TUBERCULOSIS.pdf

Aprendizajes derivados de la integración de la epidemiología molecular y la genómica

Miguel Martínez Lirola¹, Darío García de Viedma²

¹Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. ²Laboratorio de Genómica Microbiana. Instituto de investigación Sanitaria Gregorio Marañón. CIBERES. Madrid

Correspondencia:

Miguel Martínez Lirola

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

Almería es la provincia andaluza con mayor incidencia de tuberculosis (TB) a lo largo de los últimos 20 años, afectando principalmente a la población migrante empleada en el cultivo intensivo bajo plástico. La complejidad socioeconómica que rodea a la población enferma de TB, dificulta enormemente el diagnóstico temprano y el abordaje clásico en círculos de relación para la detección de contactos enfermos. Es por ello que Almería presenta un contexto óptimo como observatorio para la aplicación de estrategias de epidemiología molecular en el control de la tuberculosis (TB).

La estrategia la planteamos desde un punto de vista holístico. Monitorizar, con herramientas moleculares, la dinámica de transmisión de TB en toda la provincia a lo largo de un periodo prolongado de tiempo; en vez de estudiar brotes concretos. Ello supone la caracterización clonal de toda cepa MTB incidente y la confirmación epidemiológica de las posibles cadenas de transmisión apuntadas por la epidemiología molecular.

Para llevar a cabo este objetivo, desde principios del 2003 nos organizamos en dos nodos coordinados: uno de observatorio molecular en Almería con participación multidisciplinar (responsables del control de la TB en Almería) y otro en Madrid de caracterización genotípica, y posteriormente genómica, en el H. Gregorio Marañón.

La implantación de estrategias de epidemiología molecular se ha ido haciendo de forma paulatina, ligando la incorporación de nuevas técnicas moleculares más rápidas, específicas y/o discriminativas con la capacitación de los responsables del control de la TB en la interpretación, manejo y aplicación práctica de la información generada.

Hasta finales del 2014 la epidemiología molecular tuvo fundamentalmente un carácter descriptivo. A partir del 2015 esta adquirió un carácter intervencionista, basado en la producción rápida de resultados para la identificación de posibles nuevas cadenas de transmisión, que podían ser ofrecidas para su investigación al responsable que estaba realizando los estudios de contactos. Ello fue posible gracias a la transferencia y asesoramiento del nodo de Madrid a Almería de técnicas de genotipado rápido aplicadas directamente a muestra directa bacilífera (MIRU-VNTR-24).

A pesar de la enorme utilidad derivada de la identificación de clusters mediante epidemiología molecular¹ en tiempo real, nos enfrentamos a situaciones en las que aún es necesario un nivel de precisión mayor en la identificación de cadenas de transmisión. Especialmente en aquellos clusters en los que la vinculación epidemiológica entre los casos agrupados no resulta

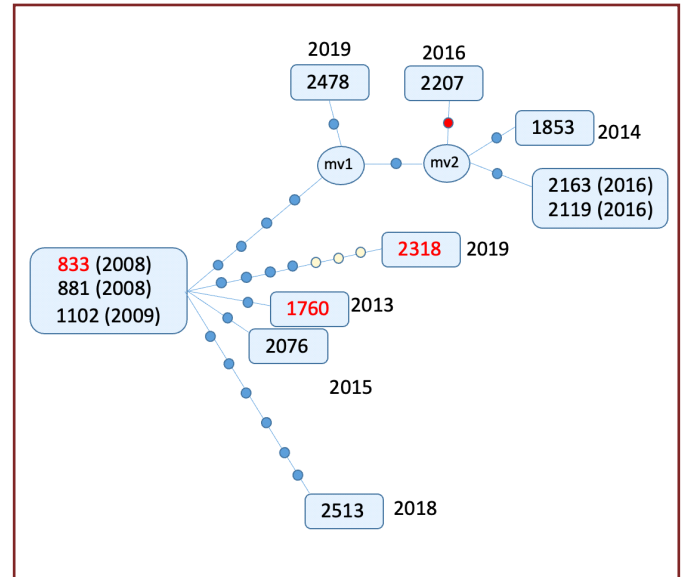
evidente, debemos de aplicar aproximaciones de análisis de mayor resolución. El desarrollo de las técnicas de secuenciación de genoma completo ha permitido dar el salto a la epidemiología genómica, que ofrece un potencial de discriminación máximo entre los casos en cluster definidos por las estrategias de epidemiología molecular.

La aplicación de la resolución genómica nos ha permitido desvelar situaciones que hubieran pasado desapercibidas con las estrategias de epidemiología molecular^{2,3}. Entre estos aprendizajes debemos destacar la capacidad de identificar casos que habían sido asociados en un mismo cluster por la epidemiología molecular y, finalmente, quedan definidos como no asociados por el análisis genómico. Este avance es especialmente relevante en clusters compuestos por casos migrantes de una misma nacionalidad, puesto que nos ha permitido discriminar entre casos ocasionados por de transmisión reciente tras la llegada a nuestro país de aquellos no relacionados, resultado de importaciones de infecciones adquiridas en sus países de origen^{2,3}. Esta diferenciación es esencial desde una perspectiva de Salud Pública y del diseño de los Programas de Control.

La epidemiología genómica nos permite, además, definir con precisión las distancias genéticas entre las cepas de *M. tuberculosis* de los casos implicados en cada cluster, y definir las redes de relación evolutiva entre las mismas (Figura 1). Esto permite identificar clusters de mayor complejidad de lo sospechado, que indican la existencia de posibles casos implicados en el evento de transmisión que no han sido diagnosticados, lo que lleva a recomendar reforzar esfuerzos en la búsqueda activa de los mismos.

Por último, la aplicación del análisis genómico sobre una sospecha de microepidemia familiar de tuberculosis nos ha permitido desvelar una realidad enormemente diferente detrás de estos casos: La enfermedad era el resultado de la exposición independiente de ambos individuos a ganado infectado por *Mycobacterium caprae*. Un estudio exhaustivo a partir de este hallazgo, integrando análisis retrospectivo en humanos y prospectivo en ganado reveló un problema endémico de TB caprina, desapercibido al menos durante 10 años, que implicaba a 12 casos adicionales y determinó una carga de infección muy ele-

Figura 1. Red genómica de relaciones entre las cepas implicadas en un cluster prolongado en el tiempo en el que todos los aislados son idénticos por las estrategias de epidemiología molecular.



Los números dentro de las cajas corresponden a pacientes. Se indica asimismo el año de diagnóstico (2008-2016). Cada punto en los ejes de relación corresponde a un SNP (polimorfismo de un único nucleótido). Mv corresponde a los casos no diagnosticados.

vada en la cabaña caprina, implicando a las cepas responsables de los casos en humanos.

Bibliografía

1. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Penafiel 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 Jul 1;47(1):8-14.
2. Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms A, Herranz M, Chaoui I, *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 Surveill.* 2019 Jan;24(4).
3. Jajou R, de Neeling A, Rasmussen EM, Norman A, Mulder A, van Hunen R, *et al.* A Predominant Variable-Number Tandem-Repeat Cluster of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates among Asylum Seekers in the Netherlands and Denmark, Deciphered by Whole-Genome Sequencing. *Journal of clinical microbiology.* 2018 Feb;56(2).

End TB: managing TB during the SARS-CoV2 pandemy

Jean-Pierre Zellweger

Pulmonary physician. Consultant for the TB competence center, Swiss Lung Association. Berne, Switzerland.

Correspondence:

Jean-Pierre Zellweger

E-mail: zellwegerjp@swissonline.ch

Shortly after the beginning of the SARS-CoV2 pandemy, an impact on the management of other diseases like tuberculosis (TB) has been observed in many settings¹⁻³. The main reasons were the lockdown (decreased acces to health care for sick patients), the disruption of the health services (redirecting resources and health staff from the management of TB patients to the care of COVID-19 patients), shortage in drug delivery and increase in poverty⁴. The impact of COVID-19 on the vulnerability to TB, or an increase in the risk of progression from TB infection to disease, associated with post-COVID lung disease, is a matter for concern, but there is currently no solid evidence for this⁵. On the other side, previous or current TB may be associated with worse COVID-19 outcome.

Furthermore, several reports noted that the newly diagnosed TB cases were more severe, because the diagnosis was made at a late stage, with an worse outcome as a consequence⁶. A decrease in preventive activities (BCG vaccination, contact investigations and prescription of preventive treatment for infected contacts) was also observed⁷ and is expected to have a long-term impact on TB incidence. A modeling by the Stop TB partnership predicted in Spring 2020 an increase in TB death by half a million in 2020 compared with previous years⁸ and a slowing down of the progress towards TB elimination as expected by the WHO, with a setback of 5 to 7 years⁹.

The models issued after the first wave of SARS-CoV2 assumed that the pandemy would stop during summer 2020 and that mitigation measures would allow a slow return to normality within short time⁹. This is not what happened and the second and third wave in most countries added further disruption in the management of TB.

An in dept analysis of currently available data on the impact of the SARS-CoV2 pandemy on TB management underlined the respective role of different components of the disruption, the diversity of impact between countries or settings with similar incidence rates and also noted that some interventions may be beneficial on the risk of TB transmission, like the social distanciation, the wearing of masks and the reduction in social contacts

imposed in many countries during the lockdown periods⁵. The Global tuberculosis report 2021 notes that in 2020 there was a decline in the number of TB diagnosed, an increase in TB death, a decrease in the number of people receiving a treatment for drug-resistant TB and a decrease in the number of people with TB infection being offered a preventive treatment¹⁰. The forecast are that these figures may worsen in 2021 and 2022 and that there will be a compensatory increase in TB notification after the end of the pandemy.

Efforts to mitigate the impact of the pandemy on TB incidence and severity were proposed with the aim of restauring the decline in TB incidence³. Among the proposed measures are a better protection of household contacts of TB cases, the support to essential TB services (mainly diagnostic service and contact tracing activities), simultaneous testing for TB and SARS-CoV2, decentralization of TB treatment to community health workers, integration of TB and COVID-19 services for contact tracing, remote care and support by the use of virtual care and digital technologies for supervision of treatment, monitoring, counseling and follow-up, and – of course – additional resources to reduce the burden of TB^{10,11}. Some of these measures are realistic, others depend on the awareness and committment of health authorities and political decision-makers.

References

1. Gupta A, Singla R, Caminero J A, Singla N, Mrigpuri P, Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:637-639.
2. de Souza C D F, Coutinho H S, Costa M M, Magalhaes M, Carmo R F. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:1220-1222.
3. Chiang C Y, Islam T, Xu C, *et al*. The impact of COVID-19 and the restoration of tuberculosis services in the Western Pacific Region. *Eur Respir J* 2020;56.
4. Saunders M J, Evans C A. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J* 2020;56.
5. McQuaid C F, Vassall A, Cohen T, Fiekert K, White R G. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:436-446.
6. Barrett J, Painter H, Rajgopal A, *et al*. Increase in disseminated TB during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:160-166.

7. Migliori G B, Thong P M, Akkerman O, *et al.* Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2709-2712.
 8. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv* 2020.
 9. Stop TB Partnership. The TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic, 2020.
 10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, 2021.
 11. Alene K A, Wangdi K, Clements A C A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis* 2020;5.
-