

Estudio convencional de contactos versus epidemiología molecular en una zona de alta prevalencia de tuberculosis. Resultados preliminares

J Solsona-Peiró

Dispensario de enfermedades del Tórax «Lluís Sayé». Barcelona.

Durante los años 1997 y 1998 se ha llevado a cabo un estudio en el distrito de Ciutat Vella en Barcelona con el objeto de estudiar la relación entre estudio de contactos convencional (ECC) y Epidemiología Molecular en orden a identificar las cadenas de transmisión de la tuberculosis (TBC).

El distrito tiene una superficie de 4,3 km² y una población censada en 1996 de 84.049 habitantes. La incidencia anual de TBC en 1997 fue de 163/105 (incidencia media de Barcelona 48,5/105), de los cuales 32,8% presentaban tinción de Ziehl-Neelsen positiva en esputo (53,7/105). Se estima que el nivel económico del distrito es alrededor de 60% de la media de la ciudad y que existe un 20% de población inmigrante no censada. Las tasas de alcoholismo (38,7%), drogadicción (16,8%), indigencia (8%) e infección VIH (23,4%) asociados a TBC son las más altas de la ciudad. La infección tuberculosa en niños a los 6 años de edad (en cribajes escolares) es de 2,54% versus 0,54% del total de Barcelona.

Se han encuestado a 215 (93,4%) enfermos tuberculosos sobre 230 declarados en el distrito entre 1-1-97 y 31-12-98. Los 15 restantes no aceptaron responder la encuesta o bien no fueron localizados. De los encuestados, 65 (28,2%) manifestaron vivir solos y no tener contactos. A los 150 (65,2%) restantes se les practicó ECC en varios centros sanitarios del distrito. Fue posible recuperar información utilizable sobre los contactos en 135 casos (58,7%).

Paralelamente y de forma independiente se ha realizado hasta el momento el RFLP de 165 (90,6%) muestras positivas para *M. Tuberculosis* sobre 183 registradas en el distrito y se han procesado sus resultados según protocolo standarizado. De las 18 restantes, en 9 no se ha podido hasta la actualidad recuperar el cultivo inicial y en 9 no creció la siembra.

RESULTADOS ECC

Se han estudiado 858 contactos de 135 enfermos. La media global de contactos estudiados por caso ha sido de 6,35. La prevalencia global de enfermedad tuberculosa entre los contactos ha sido de 30 (3,5%). La distribución por grupos ha sido como sigue: 20 en el grupo A1 (3,83%) formado por contactos de enfermos con baciloscopia y cultivo de esputo en medio Löwenstein-Jensen positivos, 5 en el grupo A2 (3,59%) formado por contactos de enfermos con únicamente cultivo positivo, 5 en el grupo A3 (2,52%) de contactos de enfermos sin confirmación bacteriológica.

La prevalencia global de infección tuberculosa entre los contactos ha sido de 591 (50,2%) distribuida como sigue: 442 (51,5%), de los que 296 estaban en el grupo A1 (56,8%), 62 (44,6%) en el grupo A2, y 84 (42,4%) en el grupo A3. Únicamente se han registrado 5 (0,9%) virajes tuberculínicos, correspondiendo el resto a 529 sujetos que se les había practicado el Mantoux por primera vez en su vida (89,5%) y a 56 sujetos con infección previa conocida (9,5%). Solamente se registró un caso de viraje tuberculínico asociado a enfermedad en la segunda revisión. No se halló ningún enfermo tuberculín negativo entre los 30 casos secundarios aunque 3 de ellos eran portadores del VIH.

En el análisis multivariado, los factores de riesgo del caso índice asociados a enfermedad tuberculosa entre los contactos fueron la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y la condición de preso. No se registró asociación con el sexo, ni el status bacteriológico, ni al VIH (tabla 1). Paralelamente, entre los contactos, el único factor de riesgo asociado a enfermedad fue la edad de 0 a 19 años, no hallando correlación con el grado de contacto incluso al limitar el análisis a contactos de enfermos bacilíferos ($p=1,00$). Al limitar el análisis al subgrupo de los 158

contactos de 0 a 19 años, el status bacteriológico del caso índice aumentó su significación registrándose 7 casos entre 85 contactos de enfermos bacilíferos (8,2%) versus 1 caso entre 72 contactos de no bacilíferos (1,4%) con $p=0,06$. Lo mismo sucedió con el grado de contacto ($p=0,07$) y la condición de indigente ($p=0,02$) del caso índice.

De los 30 casos secundarios, únicamente 21 estaban en los límites del estudio (4 residían fuera de la zona y 5 estaban fuera del límite temporal fijado el 31-12-98).

En total se identificaron 37 clusters clínicos que englobaban a 96 enfermos, aunque solamente 57 dentro de los límites del estudio. De ellos, 39 (correspondientes a 18 casos índice y 21 casos secundarios) fueron asociados en el análisis anterior y 19 referían contacto con su caso índice en los dos años anteriores (uno de ellos tenía su caso índice en 1996, enfermó en 1997 y a su vez generó un caso en el mismo año). De los 57 casos asociados clínicamente en 26 los dos (o más) miembros del cluster tenían confirmación bacteriológica por cultivo positivo a *M. Tuberculosis*, pero solamente 15 estaban dentro de los límites del estudio y su asociación era comparable con el RFLP.

RESULTADOS RFLP

De las 161 cepas analizadas, 60 mostraron patrones RFLP idénticos con un grado del 100% de homología y 32 con un 90 % de homología. En total 92 (57,1%) se consideraron como formando parte de 32 clusters bacteriológicos (con agrupaciones de rango 2-10). En el análisis univariado, los factores asociados a "clustering" fueron la condición de preso ($P=0,01$), la ADVP ($p=0,01$), la TBC pulmonar ($p=0,008$), el tabaquismo ($p=0,0009$), no hallando correlación con la edad, el sexo, el alcoholismo, la baciloscopia positiva de esputo ni el patrón radiológico cavitario.

El antecedente de referir "vivir solo y no tener contactos habituales" no representó diferencia estadística en cuanto a riesgo de "clustering". Por el contrario, el hecho de haber sido asociado en un cluster clínico por ECC fue un predictor independiente para "clustering" en el RFLP a pesar de no coincidir la atribución clínica con el RFLP.

COINCIDENCIA ENTRE ECC Y RFLP

A falta de varias cepas por analizar, de momento, la coincidencia en la atribución clínica de la transmisión es de 8/13 (61,5%). Tras el reinterrogatorio se ha

conseguido reconstruir la cadena de transmisión en 19/92 (20,6%) de las cepas coincidentes (aceptando como transmisión reciente una coincidencia en las bandas del RFLP de lo menos el 90%).

CONCLUSIONES PRELIMINARES

- 1) La rentabilidad diagnóstica del ECC es muy notable en Ciutat Vella, aunque no es superior a otras zonas de menor prevalencia, lo que hace suponer que la prevalencia de enfermedad entre los contactos no depende de la incidencia de la zona, sino de las características individuales del caso índice y del contacto.
- 2) La bacteriología del caso índice no ha sido significativa sobre la prevalencia de enfermedad en los contactos ni en el ECC ni en el RFLP. Esta coincidencia en el análisis multivariado, realizado de forma independiente, sugiere que no se trata de un artefacto, sino un fenómeno probablemente característico de zonas de muy alta prevalencia. La explicación más probable es que la protección frente a reinfecciones que la alta tasa de infección previa proporciona, amortigua el efecto del foco bacilífero y, por otra parte, la alta prevalencia de enfermedad hace que encontremos enfermos en todos los grupos de contactos aunque no estén relacionados con el caso índice.
- 3) La falta de relación con la intimidad del contacto, puede ser interpretada en el sentido de que, en esta zona de gran prevalencia, la mayoría de los contactos suceden en el medio extrafamiliar y en lugares públicos (bares, cines, etc). En apoyo de esta hipótesis, está la baja correlación clínica con los clusters bacteriológicos y el riesgo epidemiológico hallado por RFLP en los pacientes que "viven solos y no tienen contactos habituales". Recientes estudios realizados en zonas de muy alta prevalencia avalan esta posibilidad.
- 4) El ECC ha demostrado muy poca rentabilidad para identificar las cadenas de transmisión "enfermo-enfermo", ambos con confirmación bacteriológica, en una comunidad abierta (al contrario de lo que sucede en prisiones y otras comunidades cerradas), no obstante, si ha identificado los grupos de enfermos con mayor riesgo, pues el hecho de haber sido asociado a otro enfermo en el ECC (p.ej: padre enfermo-hijo enfermo sin confirmación bacteriológica) ha estado asociado estadísticamente a otras conexiones del mismo enfermo en el análisis RFLP (a pesar de que luego no se haya podido reconstruir la conexión clínica).

- 5) El análisis multivariado por separado del ECC y el RFLP muestran coincidencia en identificar como grupo de riesgo principal los enfermos ADVP y los que tienen antecedentes de prisión en los dos últimos años, factores ambos asociados a incumplimiento y que confirman el camino a seguir por los programas de tratamiento supervisado.
- 6) La tasa global de coincidencia en el RFLP (57,1%) es muy notable, a pesar del descenso del 43% de la incidencia en relación a 1994. Teniendo en cuenta que en 1997 se alcanzó una tasa de cumplimiento en el distrito del 93%, la principal responsabilidad de la transmisión hay que atribuirle al elevado retraso diagnóstico (un estudio actualmente en curso apunta a que podría superar los tres meses). Sería conveniente reforzar los programas de detección precoz en asistencia primaria y repetir el análisis del RFLP como medio de control en 2-3 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante estudio de contactos. *Med Clín (Barc)* 1989; 92: 561-563.
2. Vidal R, Miravittles M, Caylà J, Torrella M, Martín N, de Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)*; 108: 361-365.
3. Caylà J, García de Olalla P, Galdós-Tangüis H, Vidal R, López-Colomé J, Gatell JM, Jansà JM. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 1996, 10: 95-100.
4. Rodrigo T, Caylà J, García de Olalla P, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, Miranda P, Brugal T. Characteristics of tuberculosis patients who generate secondary cases. *INT J TUBERC LUNG DIS* 1997; 1(4): 352-357
5. Classen CN, Warren R, Richardson M, Hauman JH, Gie RP, Ellis JH, Van Helden PD, Beyers N. Impact of social interactions in the community on the transmission of tuberculosis in a high incidence area. *Thorax* 1999 Feb; 54(2): 136-40.
6. Barnes P, Hiyam EH, Preston-Martin S, Cave D, Jones B, Otaya M, Pogoda J, Eisenach K. Transmission of Tuberculosis Among Urban Homeless. *JAMA*, January 24/31, 1996-vol 275, n° 4, p. 305-308.
7. Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, Daley CL, Behr MA, Moss AR, Creasman JM, Schechter GF, Paz EA, Hopewell PC. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991-1997. *Ann Intern Med* 1999 Jun 15; 130(12): 971-8.
8. Alland D, Kalkut G, Moss A, Mc Adam R, Hahn J, Bosworth W, Drucker E, Bloom B. Transmission of Tuberculosis in New York City. An Analysis by DNA Fingerprinting and Conventional Epidemiologic Methods. *N Engl J Med*. June 16, 1994, vol. 330, n° 24: 1710-16.