



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Vigilancia de los contactos en la tuberculosis: ¿cómo podemos mejorar la estrategia?



Surveillance of tuberculosis contacts: How can the strategy be improved?

Pere Godoy^{a,b,c,d,*} y Miquel Alsedà^{a,b,c}

^a Agencia de Salud Pública de Cataluña, Catalunya, España

^b Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

^c Facultat de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España

^d CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, España

La tuberculosis persiste como uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2017 la tuberculosis causó 1,6 millones de muertes y que se diagnosticaron 10 millones de casos nuevos¹. En el conjunto de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EE) la mortalidad fue de 0,8/100.000 (4.300 fallecimientos) y la tasa de incidencia de 12,3/100.000². En España en los últimos años se ha producido un descenso de la incidencia, desde 17,93 casos/100.000 el año 2007 a 9,43 casos/100.000 el año 2017³. En los países de baja incidencia, definidos como aquellos con una incidencia inferior a 10/100.000 habitantes, la mayoría de los casos de tuberculosis se concentran en población vulnerable y una parte de los casos se producen por reactivación de una infección tuberculosa latente (ITL).

En la 67.^a Asamblea Mundial de la Salud, de mayo de 2014, la OMS adoptó la estrategia «Fin de la tuberculosis» (*End TB Strategy*) con el objetivo de conseguir la eliminación de la enfermedad⁴. En la actualidad el 24% de la población mundial presenta una ITL⁵ y se estima que estas personas tienen un riesgo de reactivación de la tuberculosis a lo largo de la vida del 5 al 10%; mayor en los primeros 5 años después de la infección inicial. Las personas con ITL son el reservorio del *Mycobacterium tuberculosis*, y se considera que mientras persista este reservorio la eliminación de la tuberculosis no será factible⁶.

El abordaje de la ITL requiere un conjunto complejo de intervenciones consistentes en la selección de las personas a estudiar, el diagnóstico de la ITL y la administración de un tratamiento seguro y eficaz de tal manera que la mayoría de los que inicien el tratamiento lo finalicen con un mínimo de efectos adversos. También se recomienda el seguimiento y la evaluación de todo el proceso.

Dentro de la estrategia global del «Fin de la tuberculosis» la detección de la ITL entre los contactos de los enfermos de tubercu-

losis constituye una de las mayores prioridades⁴. Existen múltiples evidencias de que los contactos de enfermos de tuberculosis presentan incidencias muy elevadas de la enfermedad. Así, Saunders et al.⁷, en un estudio de cohortes con más de 10 años de seguimiento, estimaron una incidencia de tuberculosis de 0,93 por 100 personas-año. Asimismo, en una evaluación de 108 estudios de contactos realizados en países con altos ingresos, Fox et al.⁸ estimaron que la prevalencia de casos de tuberculosis entre los contactos era del 1,4% (IC 95%: 1,1–1,8%) y que la prevalencia de ITL era del 28,1% (IC 95%: 24,2–32,4).

Existen factores de riesgo y condiciones ambientales que, en situaciones muy concretas, todavía pueden incrementar más estos riesgos tan elevados. Así, este riesgo puede ser muy superior en exposiciones a casos índices con baciloscopia positiva del esputo y con gran retraso diagnóstico, que comporta lesiones cavernosas que facilitan la eliminación de gran cantidad de bacilos⁹. Estos pacientes, especialmente en ambientes con mala ventilación, pueden generar brotes de tuberculosis con tasas de incidencia de tuberculosis y prevalencias de la ITL muy elevadas. Estos brotes constituyen auténticos desafíos para los sistemas sanitarios por la dificultad de identificar al caso índice auténtico que generó la transmisión, localizar a todos los expuestos, diagnosticar y registrar todos los casos de tuberculosis y las ITL, prescribir los tratamientos preventivos y asegurar su cumplimiento¹⁰. Además, son situaciones que exigen una fuerte coordinación de los equipos de salud pública con los servicios asistenciales para gestionar el brote y hacer frente a la eventual alarma social e impacto mediático que pueden comportar.

Así, en el estudio de Castells et al.¹¹ que se publica en este número de la revista se describe un brote en el que en una de las aulas afectadas se alcanza una incidencia de tuberculosis del 10,4% y una prevalencia de la ITL del 88,1%, muy superiores a las que se encuentran en un estudio convencional de contactos. Este estudio reúne buena parte de las características que suelen presentar los brotes publicados en la literatura¹⁰: dificultad para identificar al caso que generó la transmisión, gran retraso diagnóstico, baciloscopia de esputo positiva y exposiciones repetidas en ambientes con una incorrecta ventilación.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.007>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Pere.godoy@gencat.cat (P. Godoy).

Las exposiciones en los lugares con deficiente ventilación permiten que se alcancen concentraciones muy elevadas de aerosoles de *M. tuberculosis* que facilitan las nuevas ITL entre los expuestos. En un estudio de cohortes con más de 10 años de seguimiento se estimó que los convivientes de domicilios con menos ventanas presentaban mayor riesgo de ITL⁷. En un estudio ambiental, Escombe et al.¹² ponen de manifiesto que la ventilación natural mediante la apertura de puertas y ventanas provee altas tasas de intercambio de aire por hora, incluso superiores a las que suministran las habitaciones de aislamiento con presión negativa.

Este y otros estudios¹³ señalan que, a pesar de la importancia de la transmisión en los domicilios y el riesgo importante para los convivientes, la transmisión de la tuberculosis se produce también fuera de los domicilios. Así, Yates et al.¹⁴ estiman que la mayoría de las transmisiones se producen a nivel comunitario fuera de los domicilios habituales de los enfermos^{13,14}. En este contexto, el abordaje de las personas expuestas a través de la técnica de círculos concéntricos puede tener ciertas limitaciones y se deben incorporar nuevas técnicas y estrategias que ayuden en los estudios habituales de contactos. Se ha sugerido que la incorporación del análisis de redes sociales que permitan identificar situaciones de riesgo fuera de los domicilios podría mejorar la exhaustividad de los estudios de contactos. Así, en Japón, en un estudio retrospectivo de un brote, Kawatsu et al.¹⁵ ponen de manifiesto el mayor riesgo de ITL en los contactos que puntuaban alto en los contactos sociales. Estas técnicas, junto con la incorporación de técnicas de genotipado, podrían facilitar la detección de casos infectados que se pueden escapar a las investigaciones convencionales. Así, en una encuesta realizada en Alemania¹⁶ se mostraba la utilidad de las técnicas de epidemiología molecular en los estudios habituales de contactos realizados por los oficiales de salud pública que disponían de esta prueba en comparación con los que no tenían acceso a esta técnica.

La mejora de la efectividad de los estudios de contactos se debe valorar en el contexto global de la llamada «cascada» del estudio de contactos. En una revisión de 58 estudios con 748.572 personas, Alsdurf et al.¹⁷ identifican las etapas de la «cascada» en las que se producen mayores pérdidas de contactos. En esta revisión estiman que completan el cribado inicial el 71,9% de los candidatos, posteriormente la evaluación médica es completada por el 43,7%, el tratamiento de la ITL (TITL) se inicia en el 35,0% y al final el TITL se completa en el 18,8%. Los mismos autores recomiendan que cada sistema sanitario investigue las etapas del proceso e identifique los factores responsables de las mayores pérdidas de contactos. En el estudio de Castell et al.¹¹ se describe el cumplimiento de TITL con resultados superiores a los publicados, pero también se apuntan problemas que deberían ser objeto de reflexión para nuestro sistema sanitario.

La reducción del retraso diagnóstico atribuido a los pacientes y al propio sistema sanitario debe constituir una prioridad para reducir la transmisión y la probabilidad de que se presenten brotes. Este retraso no debería ser superior a 30 días, y para ello resulta clave reducir el estigma de la enfermedad en la población, normalizar su abordaje y conseguir que la tuberculosis constituya una prioridad para el sistema sanitario. En un contexto de baja incidencia como el actual resulta clave que los profesionales piensen en la tuberculosis ante pacientes con síntomas de tos persistente de dos o más semanas de evolución.

Para evitar pérdidas de contactos en las primeras etapas del proceso es clave disponer de unidades de salud pública en todos los territorios que dispongan de recursos adecuados para la localización y el estudio de contactos en coordinación con los servicios asistenciales. Algún estudio indica la utilidad de las enfermeras de salud pública gestoras de casos y de los agentes de salud comunitarios para completar las técnicas de los círculos

concéntricos. La disponibilidad de técnicas de biología molecular para todas las unidades territoriales ayudaría a detectar agrupaciones de casos que pueden pasar inadvertidas en los estudios convencionales de contactos. La creación de unidades clínicas de tuberculosis que faciliten el acceso y el estudio ágil de contactos, coordinadas con los servicios de salud pública, también podrían mejorar el diagnóstico y el seguimiento de los contactos con ITL o TITL¹⁸.

La prueba que se sigue recomendando para el estudio de la ITL en el futuro Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España es la prueba de la tuberculina con positividad para valores ≥ 5 mm en el caso de los contactos. En el mismo Plan también se indica que se debería disponer de forma generalizada de los test de los IGRA (*interferon gamma release assays*) para reacciones positivas en vacunados con BCG o con resultados negativos en personas inmunodeprimidas o menores de 5 años.

El cumplimiento efectivo del TITL constituye el elemento clave para conseguir prevenir los casos entre los contactos. Este es uno de los peldaños más deficientes en el conjunto de la «cascada» y, por tanto, susceptible de mejora en nuestro país. Los estudios existentes apuntan a cumplimientos que en general no superan el 70%. Entre los estudios internacionales sobre factores de la aceptación y el cumplimiento del TITL^{19,20} se identifica una gran variabilidad de elementos asociados a los diferentes sistemas sanitarios, el perfil de los contactos, el tipo de factores estudiados y las pautas de tratamiento utilizadas. El tratamiento clásico de la ITL ha sido la isoniazida en pauta de 6 o 9 meses para la población general y 12 meses para pacientes coinfectados por el VIH. Sin embargo, también se han demostrado efectivas pautas más cortas, como la rifampicina durante 3 o 4 meses, la isoniazida más rifampicina durante 3 meses y la isoniazida más rifapentina una vez a la semana durante 3 meses. Algunos estudios han sugerido cumplimientos superiores para las pautas más cortas y menos efectos secundarios. La eficacia de estas pautas se ha establecido en ensayos clínicos, pero se desconoce su efectividad en situaciones reales de los programas de control de la tuberculosis²⁰. Por ello, el registro y la supervisión de los TITL por parte de los servicios clínicos y de salud pública resultan claves para evaluar el TITL y mejorar estos resultados. El seguimiento de estos por parte de agentes de salud y enfermeras de salud pública también puede resultar útil. Algunos estudios también sugieren la utilidad del tratamiento directamente observado (TDO) en subgrupos de pacientes, y también existen iniciativas que serán objeto de valoración en el futuro, como los TDO por vídeo mediante telefonía que pueden ser especialmente útiles en zonas rurales y dispersas.

La estrategia «Fin de la tuberculosis» va a comportar en los próximos años poner el énfasis en la detección y el tratamiento de la ITL, de forma muy prioritaria (aunque no exclusiva) en los contactos de enfermos de tuberculosis. Ello debe comportar priorizar la prevención y el control de la tuberculosis desde los servicios sanitarios y fortalecer la coordinación de los diferentes servicios clínicos y de salud pública. El nuevo plan para la prevención y el control de la tuberculosis en España puede ayudar en este camino siempre y cuando facilite que se asignen los recursos necesarios y se prioricen las líneas de investigación que aporten el conocimiento práctico para contribuir a esta gran meta de salud pública internacional que es la eliminación de la tuberculosis.

Financiación

Pere Godoy es investigador principal y Miquel Alsedà es investigador asociado del Proyecto de Investigación en Salud «Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*» (P118/01751)

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva, 2018.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018-2016 Data. Stockholm, 2018.
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Tuberculosis Vigilancia 2012 a 2017. Madrid, 2019.
4. World Health Organization. The end TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, 2015.
5. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLOS Med.* 2016;13:e1002152.
6. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. Viewpoint. WHO's new End TB Strategy. *Lancet.* 2015;6736:1–3.
7. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, Baldwin MR, Datta S, Zevallos K, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: A prospective derivation and external validation cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1190–9.
8. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;41:140–56.
9. Godoy P, Alsedà M, Falguera M, Puig T, Bach P, Monrabà M, et al. A highly transmissible tuberculosis outbreak: The importance of bars. *Epidemiol Infect.* 2017;145:3497–504.
10. Bran CM, Caylá JA, Domínguez A, Camps N, Godoy P, Orcau A, et al. Study of tuberculosis outbreaks reported in Catalonia, 1998-2002 | Estudio de los brotes de tuberculosis que han generado informes epidemiológicos en Cataluña (1998-2002). *Arch Bronconeumol.* 2006;42:260–6.
11. Castells Carrillo C, San José Rodríguez S, López Aranaga I, Ciruelos Ayuso E, Garrós Garay J, Jiménez Pajares MS, et al. Demora diagnóstica como principal factor contribuyente a un importante brote de tuberculosis en una universidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:496–501.
12. Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Pan W, et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med.* 2007;4:e68.
13. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What we know about tuberculosis transmission: An overview. *J Infect Dis.* 2017;216 Suppl 6:629–35.
14. Yates TA, Khan PY, Knight GM, Taylor JG, Mchugh TD, Lipman M, et al. The transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in high burden settings. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:227–38.
15. Kawatsu L, Izumi K, Uchimura K, Urakawa M, Ohkado A, Takahashi I. Can social network analysis assist in the prioritisation of contacts in a tuberculosis contact investigation? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:1293–9.
16. Sanchini A, Andrés M, Fiebig L, Albrecht S, Hauer B, Haas W. Assessment of the use and need for an integrated molecular surveillance of tuberculosis: An online survey in Germany. *BMC Public Health.* 2019;19:1–8.
17. 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;3099:1–9.
18. Bruguera S, Orcau A, Millet JP, Espinosa L, de Andres A, Gorrindo A, et al. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:1572–9.
19. Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J, Khan A, Sterling TR, Villarino ME, et al. Factors associated with noncompletion of latent tuberculosis infection treatment: Experience from the PREVENT TB trial in the United States and Canada. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1390–400.
20. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:204.