

## Sesión 16

### Aspectos microbiológicos y clínicos de las infecciones por micobacterias (II)

236

#### ANALISIS GENOTÍPICO DE CEPAS DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PREVALENTES EN MADRID Y FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN SU TRANSMISIÓN

A. Martín<sup>1</sup>, D. García de Viedma<sup>1</sup>, F. Chaves<sup>2</sup>, J. Iñigo<sup>3</sup>, C. Sola<sup>4</sup>, N. Rastogi<sup>4</sup>, S. Andrés<sup>1</sup>, M.J. Ruiz Serrano<sup>1</sup>, E. Palenque<sup>3</sup> y E. Bouza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Doce de Octubre,

<sup>3</sup>Conserjería de Sanidad, <sup>4</sup>Institut Pasteur de Guadeloupe.

**Objetivos:** 1) Identificar y caracterizar genotípicamente las cepas de MTB de mayor prevalencia en Madrid y 2) analizar los factores de riesgo asociados a su transmisión.

**Material:** Los aislamientos de MTB cultivados entre 1997 y 2004 en las Áreas 1 y 11 de la Comunidad de Madrid.

**Métodos:** Todas las cepas fueron genotipadas por RFLP-IS6110 y los genotipos se analizaron con el programa Bionumerics 4.0. Los aislados que correspondieron a clones predominantes se caracterizaron adicionalmente por Spoligotyping y VNTR-MIRU y sus patrones fueron rastreados en las bases de datos internacionales SpolDB4 y SITVIT.

**Resultados:** 1387 cepas de MTB fueron genotipadas por RFLP para identificar los clústeres de similitud filogenética. Se identificaron 4 clústeres mayoritarios con más 20 representantes. El genotipo más prevalente (patrón 5, LAM-1) fue identificado en 45 aislamientos pansensibles (3,5% del total; distribuidos a lo largo de todo el período de estudio). Todos los representantes del genotipo 5 compartieron idéntico RFLP-tipo (12 bandas), spoligotipo (677777607760771, SIT20) y MIRU-tipo (224226153321, VIT25). En uno de los casos se detectó por VNTR-MIRU una infección policlonal con dos cepas. El spoligotipo correspondiente al clon 5 está distribuido internacionalmente, con mayor presencia en Portugal, Brasil, Venezuela y Haití. El análisis epidemiológico de los factores de riesgo de tuberculosis mostró que, en comparación con el resto de los casos agrupados en clústeres, los pacientes infectados por el clon 5 presentaban una mayor frecuencia de infección por VIH (40% vs. 25%; p = 0,046) y de diagnóstico en prisión (26,7% vs. 13,8%; p = 0,039), y pertenecían con más frecuencia a la población nacida en España (95,6% vs. 78,6%; p = 0,012).

**Conclusiones:** En Madrid, la cepa de MTB de mayor prevalencia corresponde a un clon de alta homogeneidad genética, no exclusivo de España. Existe una asociación entre el carácter autoctono, la estancia en prisión y la infección por VIH y la infección por el clon 5.

*Financiación: Proyectos Comunidad de Madrid (GR/SAL/0488/2004) y FIS (020882, 02/1307, 02/0572, 030654). A.M. es receptora de una beca predoctoral de la Comunidad de Madrid cofinanciada por el Fondo Social Europeo (Orden N°4155/05). C.S. y N.R. reciben financiación de Réseau International des Institutes Pasteur et Instituts Pasteur Associés.*

## 237

**ANÁLISIS MOLECULAR DE LA TRANSMISIÓN RECENTE DE TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN INMIGRANTE EN MADRID Y PARTICIPACIÓN DE CASOS AUTÓCTONOS**

N. Alonso Rodríguez<sup>1</sup>, D. García de Viedma<sup>1</sup>, F. Chaves<sup>2</sup>, J. Iñigo<sup>3</sup>, S. Andrés<sup>1</sup>, M. Herranz<sup>1</sup>, R. Cías<sup>4</sup>, R. Daza<sup>5</sup>, D. Domingo<sup>6</sup>, J. Esteban<sup>7</sup>, J. García<sup>8</sup>, E. Gómez Mampaso<sup>9</sup>, E. Palenque<sup>2</sup>, M.J. Ruiz Serrano<sup>1</sup> y E. Bouza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Doce de Octubre, <sup>3</sup>Consejería de Sanidad, <sup>4</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>5</sup>Hospital Puerta de Hierro, <sup>6</sup>Hospital de la Princesa, <sup>7</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>8</sup>Hospital La Paz, <sup>9</sup>Hospital Ramón y Cajal.

**Objetivo:** Analizar molecularmente las pautas de transmisión reciente de la tuberculosis en inmigrantes tras la llegada a nuestro país y la participación de casos autóctonos en las posibles rutas de transmisión.

**Material y métodos:** Se analizaron las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) aisladas de pacientes extranjeros procedentes de 8 áreas sanitarias de Madrid y aquellas aisladas de pacientes autóctonos de dos de estas áreas, a lo largo de 2004-2005. Todas las cepas se genotiparon mediante IS6110-RFLP y Spoligotyping. Los patrones genotípicos obtenidos se analizaron con el programa Bionumerics 4.0 (Applied Maths) y se identificaron los casos infectados por la misma cepa (casos en cluster: candidatos de transmisión reciente).

**Resultados:** Se identificaron 341 cepas de MTB aisladas de casos inmigrantes (40,6% de los casos totales). Las nacionalidades más representadas fueron Ecuador (26,4%), Marruecos (13,5%), Rumanía (12,3%) y Perú (11,7%). El 8,5% de los aislados fue resistente a Isoniazida y el 3,2% fue multirresistente. El genotipo Beijing se identificó en 2 casos procedentes de Armenia y Perú. Un 26,4% (90/341) de los casos extranjeros fueron incluidos en clústeres (2-12 representantes). La mayor parte de los clústeres (72%; 21/29) agruparon casos de áreas sanitarias diferentes. Rumanía, Perú y Ecuador fueron las nacionalidades con mayor proporción de casos en cluster (31%, 30% y 29% respectivamente). El 55% de los clústeres incluyeron casos de nacionalidades diferentes (2-5 nacionalidades). Al incluir en el análisis los casos autóctonos (N = 284), el 57,1% de los clústeres obtenidos (24/42) incluyeron casos autóctonos y extranjeros simultáneamente. No se detectó transmisión reciente de cepas resistentes.

**Conclusiones:** Una parte importante (26,4%) de los casos de tuberculosis en población inmigrante participaron en cadenas de transmisión reciente tras la llegada a nuestro país. Los clústeres agruparon frecuentemente a pacientes de nacionalidades diferentes y procedentes de áreas sanitarias independientes. En más de la mitad de los eventos de transmisión reciente participaron casos autóctonos y extranjeros simultáneamente.

**Financiación:** Fondo de Investigaciones Sanitarias (02/0882, 02/0572, 03/0654) y Comunidad de Madrid (GR/SAL/0488/2004). N.A.R. es beneficiaria de una beca FPI concedida por la Comunidad de Madrid (Orden 7580/2003) y cofinanciada por el Fondo Social Europeo.

## 238

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CLUSTERS DE PACIENTES TUBERCULOSOS EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN**

R. Moreno\*, A. Arnedo\*\*, D. Blasco\*\*, F. Pardo\*, A. Romeu\*\*, C. Herrero\*\* y F. González\*\*

\*Sección Microbiología Hospital General. \*\*Sección Epidemiología Centro Salud Pública Castellón.

**Objetivo:** Determinar las características epidemiológicas de los clusters ocurridos en la provincia de Castellón.

**Material y métodos:** Desde el año 2003 se envían, sistemáticamente, a la Universidad de Zaragoza (Dr. C. Martín

una cepa de *M. tuberculosis* de cada paciente con Tuberculosis y cultivo positivo para estudio molecular mediante RFLP. Se dispone de los datos del estudio de contactos de los pacientes. Una vez seleccionados los casos que tenían el mismo patrón de RFLP, de forma retrospectiva, se estableció contacto con ellos o sus familiares y se cumplimentó un segundo cuestionario para recogida de datos epidemiológicos diseñado "ad hoc". Los pacientes se clasificaron en cinco grupos según su relación con el caso índice (van Deutekom et al). El período del estudio fue de 28 meses, pero en el análisis se incluyeron varios casos estudiados con anterioridad al 2003. Se usó regresión logística en el análisis estadístico.

**Resultados:** En este periodo se enviaron 180 cepas y 54 se agruparon formando 17 clústeres con una media de 3,2 casos por clúster (rango 2-8 casos), sugiriendo una transmisión reciente del 20,6%. Al incluir 13 pacientes del período anterior resultaron 67 pacientes que se agruparon en 20 clústeres. Los grupos respecto al caso índice fueron: 1. Casos detectados en el estudio de contactos y en contacto íntimo con el caso índice: 3 (4%). 2. Casos no detectados pero con relación próxima o casos sin prescripción o no cumplimentación de la quimoprofilaxis: 8 (12%). 3. Casos con relación epidemiológica establecida por el estudio de clústeres: 15 (22%). 4. Casos sin relación epidemiológica: 40 (60%). 5. Casos con relación a otro clúster: 1 (1%). El grupo 3, comparado con los grupos 1 y 2, se asoció significativamente con bares (usuario y/o trabajador) y albergues para indigentes; y el grupo 4, comparado a los otros grupos, residía en localidades de más de 50.000 habitantes, y no se relacionó con bares o marginalidad. Ocho pacientes eran inmigrantes, de ellos 6 formaron 3 clústeres.

**Conclusiones:** Se aprecia la utilidad del RFLP en epidemiología. El porcentaje de transmisión reciente es bajo. El alto número de casos sin relación epidemiológica precisaría actuaciones de mayor profundidad. La ampliación del estudio de contactos a bares y albergues en relación con los casos sería de importancia en la prevención de la enfermedad.

## 239

**TUBERCULOSIS: ALARMA DE SALUD PÚBLICA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS**

A. Julián<sup>1</sup>, J. Troya<sup>2</sup> y E. Refoyo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de mayor importancia en el mundo y un gran problema de salud pública. 1/3 de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* atribuyéndose el incremento de la incidencia en países desarrollados a un origen multifactorial, entre sus causas cobran cada vez más fuerza los movimientos migratorios. En España se estima una tasa de 30-35 nuevos casos por 100.000 hab/año (en el Área de Toledo la incidencia de TB pulmonar entre 2000-2003 se estimó en 25-28/100.000 hab).

**Métodos:** Análisis retrospectivo por revisión de historias clínicas de las características socio-epidemiológicas y clínicas de la población inmigrante con el diagnóstico de TB en el área de Salud del Hospital Virgen de la Salud, durante 5 años, periodo 2001-2005.

**Resultados:** Registrados 317 casos, de los cuales 160, corresponden a población inmigrante (51%). De éstos, 110 pacientes (69%) eran varones con una edad media de 32 años y 50 (31%) mujeres (2 embarazadas). La procedencia fue: 1. África del Norte: 34%, (Marruecos > 90%) 2. América del Sur: 32% (Ecuador-Colombia > 90%), 3. Europa del Este: 29% (Rumanía-Polonia > 90%), 4. Asia: 5%. La forma de presentación: un 79% de casos tuvieron una afectación pleuropulmonar. El 21% restante, extrapulmonar, siendo: 15 casos de TB miiliar (3 de ellos con afectación del SNC); 7 debutaron con meningitis; 5 con afectación ganglionar; 1 con afectación ocular y 1 testicular. La asociación de VIH-TB en población inmigrante supone el 5%.

**Conclusiones:** 1. La población inmigrante diagnosticada de TB ha aumentando considerablemente en nuestro medio, 51% de los diagnósticos realizados, cifras que no difieren otras áreas de salud del territorio nacional. Esto supone un gran problema de salud pública que hace necesario desarrollar planes asistenciales dirigidos a este colectivo, que permitan un mejor control y seguimiento de esta enfermedad, ante el previsible mantenimiento en los próximos años del impacto de la inmigración en la epidemiología de la tuberculosis. 2. Es significativa la alta tasa de resistencia que presenta este colectivo (8%), probablemente reflejando la alta resistencia en sus países de origen. Es por ello de vital importancia la vigilancia epidemiológica de los casos diagnosticados, con un correcto seguimiento, antibiograma y tratamiento adecuado

## 240

### EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DE LA ASOCIACIÓN DE RIFAMPICINA MÁS PIRAZINAMIDA EN CONTACTOS CON INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE FRENTE A PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA

V. Balasso<sup>1</sup>, F. Sánchez<sup>2</sup>, J.A. Martínez<sup>1</sup>, J. González<sup>3</sup>, C. Tortajada<sup>2</sup> y J.A. Caylà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, <sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona, <sup>3</sup>Agencia de Salud Pública de Barcelona.

**Objetivos:** Comparar la hepatotoxicidad de la asociación rifampicina más pirazinamida durante 2 meses como tratamiento de contactos con infección tuberculosa latente frente a la misma combinación como parte del tratamiento de pacientes con tuberculosis activa.

**Material y métodos:** De febrero 2001 a febrero 2003 se realizó en Barcelona un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo que comparaba 2 meses de rifampicina más pirazinamida (2RZ) frente a 6 meses de isoniacida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en contactos VIH negativos de pacientes tuberculosos. La cohorte de contactos tratados con 2RZ ha sido comparada con otra de pacientes también VIH negativos diagnosticados de tuberculosis durante el mismo período en dos de los centros participantes. Los pacientes incluidos habían recibido 2RZ como parte de su pauta antituberculosa y habían sido sometidos a los mismos controles de función hepática (análisis basal y en los meses 1º y 2º tras el inicio del tratamiento). Se excluyeron aquellos con cirrosis hepática o transaminasas basales  $\geq 3$  veces el límite superior normal. La variable de desenlace fue la elevación de transaminasas  $\geq 5$  veces el valor normal, o inferior, en presencia de signos o síntomas de hepatitis. Se utilizó un análisis multivariado para el ajuste por edad, sexo, nacionalidad y alteraciones de la función hepática basal.

**Resultados:** Respecto a los contactos, los pacientes tenían más edad, eran con mayor frecuencia españoles, padecían más enfermedades subyacentes, consumían más alcohol y presentaban con mayor frecuencia alteraciones de la función hepática basal. Se detectó hepatotoxicidad en 14 de los 133 contactos estudiados (10,5%) y en 9 de los 180 pacientes (8,3%) [OR 1,3; CI 95% 0,5-3,1,  $P = 0,6$ ]. No se observó ningún caso de insuficiencia hepática ni hubo ningún fallecimiento. Tras ajustar para edad, sexo, nacionalidad y alteraciones de la función hepática basal, la OR de hepatotoxicidad en los contactos frente a los pacientes fue de 1,78 (CI 95% 0,68-4,76,  $P = 0,22$ ).

**Conclusiones:** La hepatotoxicidad de la asociación 2RZ podría no ser significativamente diferente entre contactos y pacientes sometidos a un mismo grado de monitorización de la funcionalidad hepática. Al menos un componente de la mayor toxicidad observada entre los contactos en éste y otros estudios puede ser atribuible a un sesgo de detección.

## 241

### EL TRATAMIENTO IMMUNOTERÁPICO CON FRAGMENTOS DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (RUTI) INDUCE UNA RESPUESTA HUMORAL POLICLONAL QUE CONTROLA LA REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN RATONES SCID

O. Gil, I. Amat, E. Guirado, V. Arcos, J. Díaz, C. Vilaplana, V. Ausina y P.J. Cardona

*Unitat de Tuberculosi Experimental, Departament de Microbiología. Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.*

**Objetivo:** Valorar la capacidad protectora de los anticuerpos producidos en respuesta a una vacuna terapéutica contra la reactivación de la infección tuberculosa (RUTI), basada en fragmentos de células de *M. tuberculosis* y detoxificados (FCMtb).

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo la infección por aerosol de ratones hembra libres de patógenos DBA/2 de 6 semanas de edad con la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, inoculando de 20 a 50 bacilos en los pulmones. En la semana 9 post-infección empezó el tratamiento antibiótico con isoniacida y rifampicina (25 mg/kg y 10 mg/kg respectivamente, administración oral) hasta la semana 17. Además, se administraron tres dosis de RUTI (con 185 µg de FCMtb) en la semana 17, 19 y 21 post-infección, por inyección subcutánea. Se recogió el suero en la semana 23 y por Western-blot se detectó una elevada concentración de anticuerpos, predominantemente de tipo IgG2a e IgG2b, dirigidos contra diversos antígenos de la pared celular de *M. tuberculosis* (suero hiperinmune -SH-). **Estudios de protección:** Ratones hembra SCID de 6 semanas de edad fueron infectados por aerosol. El tratamiento antibiótico se administró de la semana 3 a la 8 y, en este momento, se definieron dos grupos de estudio: 1) el tratado con SH por inoculación intraperitoneal de 100 µL cada 3 días, hasta su sacrificio en la semana 10 post-infección (grupo HS), y 2) el grupo control tratado con suero no inmune, bajo la misma pauta de tratamiento (grupo CT).

**Resultados:** El análisis macroscópico de los pulmones reveló una mayor tendencia del grupo CT para desarrollar abscesos (10/12 vs. 5/11 en el grupo H). El grado de infiltración granulomatosa fue más elevado en el grupo CT que en el grupo SH ( $31,20 \pm 1,77$  vs.  $10,33 \pm 0,63$ %) y la concentración bacilar en el pulmón también fue superior ( $5,72 \pm 1,41$  vs.  $3,68 \pm 2,02 \log_{10}$  CFUs). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a expresión de IFN-gamma, TNF, RANTES e iNOS en los pulmones.

**Conclusión:** Los anticuerpos de tipo IgG generados por inmunoterapia con RUTI tienen un papel importante en el control de la reactivación de la infección tuberculosa, controlando la concentración bacilar, la diseminación pulmonar y la severidad de la respuesta histopatológica.

**Agradecimientos:** Fondo de Investigación Sanitaria FIS 01/0343 y AchivelFarma S.L.

## 242

### LA INMUNOTERAPIA CON RUTI ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE TUBERCULOSIS EN COBAYAS

E. Guirado, O. Gil, J. Díaz, C. Vilaplana, V. Ausina y P.J. Cardona

*Unitat de Tuberculosi Experimental, Departament de Microbiología. Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.*

RUTI es una vacuna basada en fragmentos de *Mycobacterium tuberculosis* (FCMtb) detoxificados y liposomados que

ha demostrado su utilidad en el control de la infección latente en modelos experimentales en ratones. El objetivo de este estudio es el de valorar su utilidad en el cobaya, cuya susceptibilidad ante la infección por *M. tuberculosis* es muy importante.

**Metodología:** Se infectaron cobayas hembra de 200-240 g Dunkin Hartley mediante un aerosol con una dosis baja (aproximadamente 10 UFC) de la cepa de H37Rv Pasteur de *M. tuberculosis*, utilizando un aparato de Middlebrook (Glas Col). A las 4 semanas los animales fueron tratados con quimioterapia (25 y 10 mg/kg de isoniazida y rifampicina, respectivamente) hasta la semana 8 post infección. A partir de entonces se administraron 3 dosis de RUTI s.c. (con 185 µg de FCMtb cada una), las semanas 8, 10 y 14, en uno de los grupos (RUTI) mientras que en el control se administró el mismo volumen de suero fisiológico. Los animales fueron monitorizados semanalmente, registrándose el peso de cada uno. Se realizaron análisis histopatológicos, incluyendo una cuantificación de la infiltración pulmonar, y de concentración bacilar en pulmones, adenopatía hilar y bazo a las semanas 16 y 24 post infección.

**Resultados:** La inmunoterapia con RUTI indujo una reducción significativa de la concentración bacilar en el pulmón a la semana 16, en comparación con el grupo control ( $2,52 \pm 0,43 \text{ Log}_{10} \text{ UFCs}$  vs.  $3,17 \pm 0,49$ ). Sin embargo, el análisis histopatológico reflejó una menor afectación en el grupo tratado con RUTI que en el control, puesto que presentó una reducción de un 54,32% en la infiltración pulmonar. La evolución del peso de los animales no sufrió reducción alguna. Tampoco se demostró la presencia de lesiones en el punto de inoculación, más allá de la induración inicial que se resolvía a las 3 semanas.

**Conclusión:** La utilización de RUTI como agente inmunoterapéutico ha demostrado su eficacia en el modelo de tuberculosis experimental en cobayas, sin inducir efecto tóxico alguno en los animales.

*Agradecimientos: Fondo de Investigaciones Sanitarias 01/3104, Archivel Farma, S.L.*

## 243

### CASOS ASOCIADOS DE TUBERCULOSIS EN BARCELONA (2002-2004)

A. Orcau, I. Badosa, C. Elías, A. Botia, J.E. Ospina, J.M. Jansà y J.A. Caylà

*Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.*

**Objetivos** Describir las características epidemiológicas de los casos asociados de tuberculosis (TB) detectados en Barcelona en un período de tres años.

**Métodos** Estudio descriptivo de los casos de TB residentes en Barcelona entre 2002 y 2004, que se encontraban relacionados epidemiológicamente y presuntamente formaban parte de la misma cadena de transmisión. De cada agrupación de casos se recogían variables clínicas, demográficas y epidemiológicas.

**Resultados** Se han detectado 1384 casos de TB. Se realizó estudio de contactos (EC) en el 77% de los casos con TB pulmonar confirmada (el 80% en bacilíferos). En total se estudiaron 5969 contactos. Del total de casos, 165 (12%) se presentaron asociados en 73 agrupaciones de 2 o más casos; el rango fue de 2 a 5 (mediana 2). Los casos asociados se presentaron con más frecuencia entre los pacientes extranjeros (15,6%) que entre los autóctonos (10%) ( $p = 0,002$ ). Se pudo determinar el caso índice en el 97% de los brotes. El ámbito de transmisión más frecuente fue la familia (79,5%). En relación a los casos índices, el 87% presentaron una TB pulmonar bacilífera y el retraso diagnóstico osciló entre 15 días a 36 meses (mediana de 60 días); el 61% eran hombres, con edad mediana de 34 años (rango de 20 a 80 años). Se produjeron un total de 92 casos secundarios, 82 con TB pulmonar

(89%) y 2 con TB meníngea. El 37% tenían menos de 15 años (rango de 11 meses a 79 años, mediana de 23), 2 pacientes fallecieron (letalidad 2,1%). Se aisló *M. Tuberculosis* de todos los casos en 30 brotes (42%) y sólo del caso índice en 27 (38%). Ser contacto de un caso con TB pulmonar bacilífera (TBPBK+) presentó un RR = 4,42 (IC95% 2-9,6) cuando se comparó con ser contacto de un enfermo con TBP no bacilífera. Se está realizando un estudio genético de los aislados disponibles a partir de 2003.

**Conclusiones** Los brotes de TB son frecuentes y representan más del 10% de todos los casos. A partir del EC se han documentado 73 agrupaciones de casos, que han producido 92 casos secundarios, siendo el 34% menores de 15a. Es necesario aumentar la sospecha diagnóstica de TB, para disminuir el retraso diagnóstico. El resultado del estudio genético complementará la asociación epidemiológica y permitirá conocer agrupaciones no detectadas.

## 244

### EL CONTROL DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE DESPUES DE UN TRATAMIENTO CORTO DE QUIMIOTERAPIA INDUCIDA POR RUTI SE RELACIONA CON UN AUMENTO DE LAS CÉLULAS T CD8+ IFN- GAMMA + PPD-ESPECÍFICAS EN PULMÓN

E. Guirado, O. Gil, J. Díaz, N. Cáceres, C. Vilaplana, V. Ausina y P.J. Cardona

*Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona.*

RUTI es una vacuna terapéutica basada en la fragmentación, detoxificación y liposomación de fragmentos celulares de *Mycobacterium tuberculosis* (FCMtb) desarrollados en condiciones de estrés. Esta vacuna es capaz de inducir una inmunidad poliantigénica de tipo Th1/Th2/Th3 contra al menos 13 péptidos de *M. tuberculosis*.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo la infección por aerosol de ratones hembra libres de patógenos C57BL/6 de 6 semanas de edad con la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*, inoculando de 20 a 50 bacilos en los pulmones, mediante una máquina de Middlebrook. A partir de la semana 6 post infección se llevó a cabo un tratamiento corto de quimioterapia con isoniacida y rifampicina (25 mg/kg y 10 mg/kg respectivamente), mediante administración oral, hasta la semana 14. Posteriormente, se definieron 3 grupos terapéuticos. En el grupo I se administró 2 dosis de PBS las semanas 14 y 17; en el grupo II se administraron 2 dosis de RUTI (con 271 µg cada una de FCMtb) subcutáneamente, en las semanas 14 y 17; en el grupo III, se administró BCG (2x106 UFCs) la semana 14 y PBS la semana 17 post infección. Se realizaron sacrificios en las semanas 6, 14 y 19, con la finalidad de realizar recuentos de UFCs y caracterizar poblaciones de células T CD4+ y CD8+ IFN-gamma+ tras estimulación con PPD en muestras de pulmón, adenopatía hilar y bazo, mediante FACS.

**Resultados:** La inoculación de dos dosis de RUTI consiguió reducir la carga bacteriana pulmonar  $0,7 \log_{10}$  y consiguió aumentar 10 veces el número de células T CD4+ y T CD8+ IFN-gamma+ en tejido pulmonar infectado, cuando se compara con ratones control que únicamente recibieron tratamiento antibiótico. Contrariamente, en los ratones que recibieron BCG no se demostró reducción en la concentración bacilar pulmonar y tan solo se pudo demostrar un aumento de 10 veces el número de células T CD4+ IFN-gamma+.

**Conclusión:** Los mecanismos potencialmente implicados en el control del bacilo latente inducidos con la inmunoterapia con RUTI incluyen un aumento de células T CD8+ específicas en tejido pulmonar infectado.

*Agradecimientos: Fondo de Investigación Sanitaria FIS 01/0343 y 03/0757, Archivel Farma s.l. y beca SEIMC Pre-Doctoral 2004.*

## 245

### LA INMUNOTERAPIA CON RUTI ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE CABRAS NATURALMENTE INFECTADAS CON TUBERCULOSIS

M. Domingo<sup>1</sup>, E. Guirado<sup>2</sup>, E. Serrano<sup>1</sup>, C. Vilaplana<sup>2</sup> y P.J. Cardona<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA), Bellaterra. <sup>2</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental, Departament de Microbiologia, Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

El objetivo de este estudio es el de valorar la utilidad de un tratamiento de corta duración con isoniazida y la administración de RUTI en cabras naturalmente infectadas con *M. bovis* con un grado bajo de afectación patológica para poder emular una infección latente humana.

**Metodología:** Se localizó un rebaño de cabras de raza murciano-granadina con un caso de tuberculosis en Manresa (Barcelona). Mediante la técnica de estimulación ex vivo de sangre periférica con PPD-bovina y detección de la concentración de IFN-gamma (BOVIFERON) se pudo confirmar la presencia de hasta 150 animales infectados. En los animales infectados se llevó a cabo un estudio ex vivo similar pero estimulando las células con ESAT-6 (EESAT-6) para poder valorar el grado de afectación patológica. La correlación EESAT-6 y el grado de afectación patológica se llevaron a cabo tras sacrificar 20 animales con diferentes valores en el EESAT-6. Posteriormente se seleccionaron 42 animales con los niveles más bajos en el EESAT-6 y se distinguieron 3 grupos terapéuticos: 1) Control, sin tratamiento; 2) Tratados con 300 mg de isoniazida intramuscular 2 veces a la semana durante 4 semanas (Qx); y 3) Tratados con Qx y con dos dosis de RUTI (con 271 µg de FCMtb) subcutánea, al finalizar el tratamiento (semana 4) y a la semana 7. Se incluyó otro grupo de animales no infectados y tratados con Qx y RUTI. Se realizaron ensayos ex vivo con sangre periférica las semanas 0, 4, 8 y 11. Los animales fueron sacrificados a la semana 11.

**Resultados:** El tratamiento antibiótico redujo sensiblemente tanto la afectación pulmonar como la diseminación extrapulmonar. Sin embargo, su administración aislada incrementaba la afectación de los ganglios linfáticos pulmonares, mientras que su administración junto a RUTI permitía controlar esta patología. La inoculación de RUTI indujo un incremento muy significativo de la producción de IFN-gamma en sangre periférica en el EESAT-6. La inoculación de RUTI no produjo toxicidad local o sistémica alguna.

**Conclusión:** El control de la infección ejercido por la utilización de RUTI junto con una pauta de quimioterapia de corta duración en cabras hace prever una buena eficacia de este tratamiento en humanos.

*Agradecimientos: Generalitat de Catalunya, Departament d'Agri-cultura, Ramaderia i Pesca, FIS 01/3104, Archivel Farma, s.l.*

## 246

### TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO MOLECULAR DE LA TUBERCULOSIS EN ALMERÍA

M. Martínez<sup>1</sup>, D. García de Viedma<sup>2</sup>, M.L. Sánchez Benítez de Soto<sup>3</sup>, J. Martínez<sup>7</sup>, R. Fernández<sup>2</sup>, M.C. Rogado<sup>4</sup>, P. Barroso<sup>5</sup>, M.A. Lucerna<sup>3</sup>, M. Alonso<sup>2</sup>, T. Peñafiel<sup>3</sup>, M.T. Cabezas<sup>4</sup>, M.I. Cabeza<sup>4</sup>, W. Sánchez-Yebra<sup>1</sup>, F. Díez<sup>1</sup>, A. Reyes<sup>1</sup>, M. Rodríguez<sup>6</sup>, J. Vázquez<sup>8</sup>, C. Gutiérrez<sup>2</sup>, P.M. Navas<sup>1</sup>, J. García<sup>9</sup>. Grupo INDAL-TB. <sup>1</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería). <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón (Madrid). <sup>3</sup>Unidad de tuberculosis del Poniente. <sup>4</sup>Empresa Pub. Hospital de Poniente (El Ejido). <sup>5</sup>Distrito de A.P. Levante-Alto Almanzora. <sup>6</sup>Hospital La Inmaculada (Huercal-Overa). <sup>7</sup>S. Médicos Prisión "El Acebuche" Almería. <sup>8</sup>Atención Primaria Poniente. <sup>9</sup>Universidad de Almería. <sup>10</sup>D. Provincial de Salud. Grupo INDAL-TB.

**Objetivos:** 1) Conocer la distribución por nacionalidades de los nuevos casos de tuberculosis (TB) confirmada en extranjeros y autóctonos en Almería. 2) Averiguar la proporción de

transmisión reciente de tuberculosis. 3) Analizar la asociación de algunas variables sociodemográficas con esta transmisión.

**Material y métodos:** Población de estudio: pacientes con cultivo positivo a *M. tuberculosis* (N: 272). Genotipo disponible en 224 (89%) pacientes. Variables: sexo, edad, país de nacimiento. Ámbito Almería. Periodo: 2003-2005. Genotipado: RFLP-IS6110. Análisis de los patrones: programa Bionumerics 4.0 (Applied Maths). Cluster: casos infectados por cepas MTB con idéntico genotipo. Transmisión reciente: casos incluidos en un mismo cluster.

**Resultados:** 1) Se diagnosticaron 145 casos en extranjeros (53%), distribuidos en: distrito Poniente (103 (71%)), Centro (27 (19%)) y Levante (15 (10%)). Las nacionalidades con mayor número de casos fueron: Marruecos 62 (43%), Rumanía 19(13%) y Malí 10 (7%). Ciento veinticuatro casos de TB fueron autóctonos (46%) distribuidos en: Poniente 33 (27%), Centro 62(50%) y Levante 29 (23%). 2) El 24% de los casos (54/224) se agruparon en 19 clusters (2-6 miembros), de ellos 28 (52%) eran autóctonos y 26 (48%) extranjeros (p: 0,2). Ocho clusters (42%) incluyeron solo casos autóctonos, 6 (32%) únicamente casos extranjeros y 5 (26%) incluían casos autóctonos y extranjeros. 3) Las diferencias entre pacientes agrupados o no en cluster fueron no significativas para las variables estudiadas: edad media (p: 0,1), sexo (p: 0,4), área de residencia (p: 0,26), nacido en España (p: 0,2).

**Conclusiones:** 1) El número de casos TB confirmada en extranjeros fue equivalente a la de autóctonos durante el trienio 2003-2005. La TB en extranjeros, marroquíes la mayoría, es más frecuente en el Poniente (zona de cultivo intensivo bajo plástico) y la TB en autóctonos en distrito Centro. Esta situación permanece estable en dicho periodo. 2) Un cuarto de los casos de TB en Almería participan en eventos de transmisión reciente, detectándose cadenas de transmisión que implican a casos autóctonos y extranjeros simultáneamente. 3) las variables sociodemográficas analizadas no se relacionan de forma global con la transmisión reciente de TB en Almería.

*Agradecimientos: FIS (PI 030986 PI030654), Junta Andalucía (248-03), F. Progreso y Salud (14033).*

## 247

### SEGUIMIENTO DE UNA ESTRATEGIA PARA EVITAR LAS CONSECUENCIAS DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA EN UN LABORATORIO DE MICOBACTERIAS

M. Martínez<sup>1</sup>, D. García de Viedma<sup>2</sup>, L. Cuenca<sup>10</sup>, M.L. Sánchez Benítez de Soto<sup>3</sup>, J. Martínez<sup>7</sup>, R. Fernández<sup>2</sup>, M.C. Rogado<sup>4</sup>, P. Barroso<sup>5</sup>, M.A. Lucerna<sup>3</sup>, M. Alonso<sup>2</sup>, T. Peñafiel<sup>3</sup>, M.T. Cabezas<sup>4</sup>, M.I. Cabeza<sup>4</sup>, W. Sánchez-Yebra<sup>1</sup>, F. Díez<sup>1</sup>, A. Reyes<sup>1</sup>, M. Rodríguez<sup>6</sup>, J. Vázquez<sup>8</sup>, C. Gutiérrez<sup>2</sup>, P.M. Navas<sup>1</sup> y J. García<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería). <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón (Madrid). <sup>3</sup>Unidad de tuberculosis del Poniente. <sup>4</sup>Empresa Pub. Hospital de Poniente (El Ejido).

<sup>5</sup>Distrito de A.P. Levante-Alto Almanzora. <sup>6</sup>Hospital La Inmaculada (Huercal-Overa). <sup>7</sup>S. Médicos Prisión "El Acebuche" Almería. <sup>8</sup>Atención Primaria Poniente. <sup>9</sup>Universidad de Almería. <sup>10</sup>D. Provincial de Salud. Grupo INDAL-TB.

**Objetivos:** 1) Determinar el número de pacientes con cultivo de *M. tuberculosis* que fueron falsos positivos (FPx) por contaminación cruzada (Cx) en nuestro laboratorio. 2) Revisar cuantos casos de TB FPx se han declarado al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. 3) verificar la eficacia de un conjunto de medidas barrera implantadas frente a Cx. 4) Comprobar el efecto sobre la declaración que tuvo comunicar al médico peticionario la sospecha de FPx, apoyada en criterios microbiológicos y genotípicos.

**Material y métodos:** Ámbito: Laboratorio de micobacterias en H. Torrecárdenas (Almería) que recibe más del 95% de las muestras provinciales y procesa una X de 87 mues-

tras/sem. Cultivo en Löwenstein y Bact/AlertMP®. Comparación de genotipos (RFLP-IS6110) en H. Gregorio Marañón con cepas de archivo en año 2003 y desde enero 2004 prospectiva con demora de 45 días. Alarma Cx: caso con todas las BK negativas, un único cultivo positivo con baja carga bacteriana y siembra conjunta con otra/s muestras BK+. Caso FPx: alarma Cx cuya cepa comparte RFLP tipo con la aislada de otra muestra coincidente. Alarma no resuelta (ANR): si la cepa de una alarma no se ha podido tipar. Medidas barrera: Instrucción a técnicos frente a Cx, supervisión del procesado y mantenimiento de cabina, siembra separada de las muestras BK+. Desde Enero de 2004 se informan las sospechas de Cx, a partir de Julio de 2004 se activan las medidas barrera.

**Resultados:** 1) Durante el trienio 2003-2005 la contaminación (FPx+ANR) afectó a 63 de 335 casos (18%), FPx 52 (15%) y ANR 11 (3,1%). La contaminación semestral, implantadas las medidas barrera, fue en 2º Sem04: 2 de 43 (4,5%), en 1º Sem05: 16 de 66 (10% excluida contam. puntual 9 casos) y en 2º Sem05: 2 de 60 (3%). 2) Se declararon 194 casos de 215 revisados, el 83,3% eran VP, el 14,2% FPx y el 2,6% ANR. 3) La aplicación de medidas barrera disminuyó la contaminación del 26% (43/166) al 12% (20/169) (p. 0,004). 4) La introducción de informes de alarma hizo disminuir la declaración de los casos falsos positivos del 74% (20/27) al 58% (24/41) (p: 0,19).

**Conclusiones:** 1) los estudios de genotipado sistemático permiten definir con precisión los falsos positivos por contaminación cruzada 2) laboratorios con recursos limitados en infraestructura, dotación técnica y personal no consiguen eliminar la contaminación cruzada a pesar de estrategias avanzadas de identificación del problema 3) un sistema refinado de alerta microbiológica de falsos positivos no logra frenar la declaración de los casos.

**Agradecimientos:** FIS (PI 030986 PI030654), Junta Andalucía (248-03), F. Progreso y Salud (14033).

## 248

### ACTIVIDAD DE VARIOS FÁRMACOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN CRECIMIENTO EXPONENCIAL Y EN ESTADO LATENTE

M. Ruiz, J.C. Rodríguez, E. García-Pachón\*, P. López, F. Loredo, M. López y G. Royo.

*S. Microbiología, \*S. Neumología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.*

**Objetivo:** Comparar la actividad de varios fármacos solos o en asociación frente a *M. tuberculosis* en crecimiento exponencial y en estado latente.

**Material y métodos:** *Cepas:* Dos cepas sensibles a los fármacos estudiados Antibióticos: Ciprofloxacino (C), levofloxacino (L), gatifloxacino (G), moxifloxacino (M), linezolid (LZ), rifampicina (RP), rifabutina (RB), pirazinamida (P) e isoniazida (I). *Combinaciones ensayadas:* 28 combinaciones de dos y 32 combinaciones de tres fármacos de diferente familia.

**Método:** Se inocularon  $10^6$  ufc/ml en tubos con 10 ml de Middlebrook 7H9. Tras la incorporación de los antibióticos se incubaron a 37°C y se estudió la actividad de los mismos (disminución del 99,9% del inóculo inicial) mediante cuantificación en placas Middlebrook 7H11 en los días 1, 3, 7, 15, 21 y 30. Esta metodología se realizó por duplicado, un tubo con microorganismos en crecimiento exponencial (pH 6,7) y otro con microorganismos en estado latente (pH 4,6).

**Resultados:** Al comparar los fármacos individualmente, M es el compuesto que logra actividad bactericida más rápidamente frente a microorganismos (MO) en crecimiento exponencial, mientras que es RP frente a los que están en estado latente. Respecto a las combinaciones de dos fármacos, se observa que la combinación I+RP presenta actividad inhibitoria a los 3 días frente a MO en crecimiento exponencial. Nin-

guna combinación tiene actividad más rápida, pero las asociaciones de fluoroquinolonas con RP, RB, I o LZ también presentan actividad similar. Frente a MO en estado latente, las combinaciones que presentan mayor actividad son las que asocian rifamicinas con fluoroquinolonas, I, P o LZ. Al analizar las combinaciones de 3 fármacos, destaca la actividad de LZ+M+RB, I+RP+L, I+RP+G, I+RP+M, LZ+G+RB, LZ+L+RB, I+RB+C, I+RB+L, I+RB+G, I+RB+M y I+RB+LZ frente a MO en crecimiento exponencial. Frente a MO en estado latente, las combinaciones más activas son I+RP+L, I+RB+G y RP+P+M.

**Conclusiones:** Aunque la combinación INH+RF muestra muy buenos resultados; M y otras fluoroquinolonas aparecen como fármacos muy activos. LZ y RB también muestran buena actividad en asociación. Aunque la importancia clínica de estos datos debe ser evaluada más profundamente, nuestro trabajo aporta datos que pueden ayudar a diseñar opciones terapéuticas alternativas en el tratamiento de algunos pacientes. Financiado en parte por beca de la SEPAR 2004

## 249

### REEVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE ADENOSINA DESAMINASA (ADA) EN LA PLEURITIS TUBERCULOSA

A. Vivero<sup>1</sup>, X. Martínez Lacasa<sup>1</sup>, A. Alsius<sup>2</sup>, M. Rodríguez Carballera<sup>1</sup> y J. Garau<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de análisis clínicos. Hospital Mútua de Terrassa.

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una de las causas más frecuentes de derrames pleurales de predominio limfocitario. Su diagnóstico es difícil, ya que el cultivo del líquido es positivo tan sólo en el 20-30% de los casos y la biopsia pleural en un 50-80%. Un marcador diagnóstico importante en la pleuritis tuberculosa es la determinación de ADA en el líquido pleural. En los derrames de predominio limfocitario es raro hallar falsos positivos de ADA, mientras que es frecuente en los empiemas. El OBJETIVO de nuestro estudio fue reevaluar el valor diagnóstico del ADA en los derrames pleurales en nuestro centro.

**Material y métodos:** Se revisaron todos los derrames pleurales de nuestro hospital con características de exudado según los criterios de Light, que tuvieran determinación de ADA, desde Enero de 1999 hasta Julio de 2005. Se recogieron las características bioquímicas del líquido pleural y su diagnóstico definitivo.

**Resultados:** De los 813 líquidos pleurales evaluados, 69 presentaban un ADA > 42 U/L. De estos, 34 (49,3%) fueron exudados de predominio linfocitario, 32 (46,4%) de predominio polimorfonuclear y 3 (4,3%) sin predominio. De los 69 líquidos estudiados, 29 fueron TB (42%), 29 empiemas (42%), 6 neoplasias (8,7%), 2 LES (2,9%) y 3 indeterminados (4,3%). La sensibilidad del ADA para el diagnóstico de TB en líquido pleural, independientemente del predominio celular, fue del 96% y la especificidad del 95%. Cuando analizamos los derrames de predominio linfocitario (n = 34), obtuvimos 29 casos de TB (85,3%), 3 neoplasias (8,8%), 1 Lupus eritematoso sistémico (LES) (2,9%) y 1 no filiado (2,9%). El valor predictivo positivo (VPP) del ADA para el diagnóstico de TB en los derrames de predominio linfocitario fue del 85%. Cuando evaluamos sólo aquellos derrames linfocitarios con determinación de ADA > 60, 23/25 casos fueron TB y tan sólo hubo un caso de LES y un linfoma. El VPP aumentó a 92%.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, en los derrames pleurales la determinación de ADA tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para TB. En los derrames pleurales de predominio linfocitario, si aumentamos el punto de corte del ADA a 60, la mayoría de los casos corresponderán a TB. Otros diagnósticos a tener en cuenta son los linfomas (fácilmente diagnosticables mediante la citometría de flujo) y los LES (buena sensibilidad de los ANA en el líquido pleural).

## 250

### TRANSMISIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA CIUDAD DE BARCELONA. INFLUENCIA DE LOS NUEVOS INMIGRANTES

S. Borrell<sup>1</sup>, M. Español<sup>2</sup>, M. Cardiel<sup>1</sup>, F. March<sup>2</sup>, J.M. Jansà<sup>3</sup>, A. Orcau<sup>3</sup>, F. Alcaide<sup>4</sup>, N. Martín<sup>5</sup>, M. Salvadó<sup>6</sup>, P. Coll<sup>2</sup> y J. González Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S. de Microbiología. H. Clínic-IDIBAPS. <sup>2</sup>S. de Microbiología, H. U. Sant Pau. <sup>3</sup>S. Epidemiología, Agència de Salut Pública. <sup>4</sup>S. de Microbiología, H.U. Bellvitge. <sup>5</sup>S. de Microbiología, H. U. Vall d'Hebron. <sup>6</sup>Laboratori de Referència de Catalunya.

**Objetivos:** Análisis de la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en y entre las poblaciones autóctona e inmigrante en la ciudad de Barcelona durante un periodo de 2 años.

**Métodos:** *Pacientes:* 681 casos con cultivo positivo declarados en 4 hospitales de la ciudad durante los años 2003-2004. *Cepas:* Análisis preliminar en 306 aislados de MTB. *Tipificación molecular:* protocolo estándar de IS6110-RFLP, análisis de imágenes utilizando el equipo Bioimage, v 3.4.2. *Interpretación:* se consideraron de la misma agrupación cepas con total identidad de bandas y cepas relacionadas las que diferían en 1 o 2. *Datos clínico-epidemiológicos y demográficos:* bases de datos de los hospitales y encuesta epidemiológica del Programa de Tuberculosis de Barcelona. *Ánalisis estadístico:* en la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado.

**Resultados:** Se analizaron 196 cepas (65%) de pacientes autóctonos y 110 de inmigrantes (35%). Comparando ambas poblaciones, no se detectaron diferencias significativas en cuanto al sexo (61,2% de hombres en autóctonos vs. 57,2% en inmigrantes, p: 0,57), coinfección por el VIH (11,7% vs. 14,5%, p: 0,59), pero sí en cuanto a la edad (el 33,1% de los autóctonos y el 67,2% de los inmigrantes eran menores de 36 años, p < 0,001). Se observaron 24 agrupaciones con patrones idénticos, de 2 a 7 elementos, incluyendo un total de 60 pacientes, correspondiendo a un porcentaje de agrupación de 21,5% en autóctonos y 17,3% en inmigrantes (p: 0,46). El porcentaje de transmisión reciente fue del 12,09%. Adicionalmente 64 pacientes presentaron patrones relacionados que difirieron en 1-2 bandas respecto a los anteriores. Considerando casos en agrupaciones y relacionados, el porcentaje de agrupación pasaría a ser de 44,9% en autóctonos y 36,6% en inmigrantes (p < 0,014). No se observaron diferencias significativas respecto a la forma de presentación clínica (p: 0,59) y al VIH (p: 0,37). De las 24 agrupaciones detectadas, 14 (58,3%) estaban integradas por autóctonos, 2 (8,3%) por inmigrantes y 8 (33,4%) eran mixtas. Siete (87,5%) de estas últimas estaban formadas por pacientes de origen sudamericano.

**Conclusiones:** 1. La mayor agrupación observada entre los pacientes autóctonos respecto a los inmigrantes, podría explicarse por la mayor oportunidad de interrelación actual y pasada. 2. Un tercio de las agrupaciones ya incluyen autóctonos e inmigrantes lo que podría sugerir que la transmisión entre ambas poblaciones aumentará en el futuro.

## 251

### EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA COMARCA SANITARIA DEL BAJO DEBA (GUIPÚZCOA) EN EL PERÍODO 1995-2005

A.M. García-Zamalloa<sup>1</sup>, J.L. Díaz de Tuesta<sup>2</sup>, M.A. Amondarain<sup>3</sup>, J. Arrizabalaga<sup>4</sup>, M. Basterrechea<sup>5</sup>, P. Idígoras<sup>6</sup> y N. Gurruchaga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital de Mendaro (Guipúzcoa). <sup>3</sup>Gestora de Caso, Plan de Control de Tuberculosis de la CAV. <sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Donostia. <sup>5</sup>Unidad de Epidemiología, Departamento de Sanidad de Guipúzcoa. <sup>6</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Donostia.

**Objetivos:** 1) Definir las características de la población tuberculosa en nuestra comarca (CSBD) durante el periodo

1995-2005. 2) Examinar la actuación del Sistema Sanitario Local.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio ambispectivo (1/1/1999) observacional de los enfermos diagnosticados de tuberculosis en nuestra comarca: Los criterios de diagnóstico han sido: cultivo de Löwenstein positivo, granulomatosis necrotizante con caseum, líquidos serosos con celularidad y bioquímica compatibles y ADA > 42U/l (en LCR > 10U/l) con Mantoux positivo, clínica y radiología compatibles y respuesta a tratamiento completo. Los datos han sido obtenidos de las historias clínicas y las hojas de declaración (filiación, comorbilidad, clínica- RX, microbiología, AP, tto). Desde 1999 se ha realizado antibiograma a todas las cepas.

**Resultados:** Se ha diagnosticado de tuberculosis a 560 pacientes (tasa anual media 63,6 por cien mil hab). 489 casos respiratorios y 71 extrapulmonares. Se ha pasado de una tasa anual media de 96,93 por cien mil hab en 1995-1997, con mayor incidencia en el grupo etario de 15-24 años (249,5 casos por cien mil en 1995), tasa media anual de bacilíferos de 33,63 por cien mil hab y coinfección por el VIH > 10% (máximo 15,5% en 1996), a un trienio 2003- 2005 con tasa anual media de incidencia de 35,96 por cien mil hab, con mayor incidencia de la población senil (132,1 casos por cien mil hab. en grupo etario > 75 años en 2005), menor contagiosidad (tasa anual media de bacilíferos de 12,4 por cien mil hab) y coinfección por el VIH < 10% desde 1997 (7,6% en 2005). Se ha obtenido un cultivo de Löwenstein positivo en 413 pacientes (73,75%) Cuatro de 263 cepas han presentado resistencia a INH y/o STH (1,5%). Ocho pacientes eran inmigrantes (1,4%). El cumplimiento del tto fue satisfactorio en 411 casos (84%). El estudio de contactos y el TITL ha mejorado significativamente desde enero de 2003 (Plan de Control TBC de la CAV).

**Conclusiones:** 1. La CSBD presenta una alta incidencia de TBC. 2. La evolución epidemiológica en el período en estudio ha sido muy positiva. 3. La inmigración y la multirresistencia no han sido significativas. 4. La coinfección por el VIH ha tenido repercusión, sobre todo en la primera fase del estudio. 5. El cumplimiento del tratamiento ha sido satisfactorio pero mejorable. 6. El estudio de contactos y el TITL han tenido un enorme impulso con el Programa de Control de la CAV

## 252

### COMPARACIÓN DE QUANTIFERON®-TB-GOLD CON EL TEST CUTÁNEO DE LA TUBERCULINA

A. Nogueroado<sup>1</sup>, M.J. Ruiz<sup>2</sup>, O. López<sup>1</sup>, I. Suárez<sup>1</sup>, O.L. Cuevas<sup>2</sup>, M.J. Jaras<sup>1</sup>, M.A. García<sup>1</sup>, J.L. Vidal<sup>1</sup>, D. García de Viedma<sup>2</sup> y E. Bouza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna Hospital Cantoblanco. <sup>2</sup>Microbiología HGUGM. Madrid.

**Introducción:** Actualmente el test cutáneo de la tuberculina (TST) es el único método para identificar infección por *M. tuberculosis* en personas sin enfermedad activa. Existen falsos positivos en personas con infección por otras mycobacterias y vacunados previamente con BCG. El descubrimiento de la función de los linfocitos T y del interferón en el proceso inmune ha llevado al desarrollo de nuevos test in vitro para detectar inmunidad celular específica frente a *M. tuberculosis*. QuantiFERON®-TB-Gold (QFTBG) es un test que utiliza ESAT-6 y CFP-10 como antígenos de estimulación, solo presentes en *M. tuberculosis*, incrementando la especificidad y sensibilidad con buena correlación con TST.

**Objetivo:** Evaluación de QFTBG y comparación con TST.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, piloto, con aprobación por el Comité de Ética del HGUGM, en 3 grupos: 1) Pacientes con enfermedad activa documentada microbiológicamente, 2) Contactos estrechos de estos pacientes y 3) Controles sanos. Se realizó protocolo de recogida de datos básicos para cada grupo, TST y se extrajo 2 ml de sangre para la detección de interferón-γ mediante la técnica QFTBG. Tras una incubación posterior con los antígenos, se realizó un test de ELISA para la detección del interferón-γ liberado por los lin-

focitos T. Se consideró positivo cuando la cuantificación fue  $\geq$  0,35 UI/ml. El TST se consideró positivo con induración  $\geq$  5 mm en pacientes y en contactos y  $\geq$  15 mm en controles sanos.

**Resultados:** De los 97 pacientes incluidos, 85 fueron valorables, con edad media de 32,2 años (13,7), siendo mujeres 51 (60%) y habían sido vacunados 22 (25,9%). Globalmente: TST – con QFTBG – 38, TST + con QFTBG + 27, TST – con QFTBG + 12, TST + con QFTBG – 8. El acuerdo positivo fue del 73%, acuerdo negativo 79,2% (total 76,5%) e índice de Kappa con IC 95%, de 0,52 (0,34-0,70). Usando como estimador de la sensibilidad el porcentaje de positivos en los pacientes con enfermedad confirmada, ésta sería del 81,5% (IC 95%: 66,8% a 96,1%) y para la especificidad el porcentaje de negativos en el grupo de controles sanos: 88,0% (IC 95%: 75,3% a 100%).

**Conclusiones:** El test de QFTBG comparado con TST, tiene una aceptable correlación con buena sensibilidad y especificidad.