

ORIGINAL

PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN UN ÁREA
SANITARIA DE MADRID (*)

Jesús Iñigo Martínez (1), Araceli Arce Arnáez (1), Fernando Chaves Sánchez (2), Elia Palenque Mataix (2), Mar Burgoa Arenales (1)

(1) Servicio de Salud Pública Área 11, Instituto de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid.

(2) Servicio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre, Madrid.

(*) Proyecto financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (98/1217).

RESUMEN

Fundamento: La aplicación de las técnicas de epidemiología molecular en el estudio de la tuberculosis puede permitir identificar los patrones de transmisión de la enfermedad. El objetivo de este estudio ha sido estimar la incidencia de tuberculosis asociada a transmisión reciente en Madrid e identificar los factores de riesgo que permitan definir patrones de transmisión.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo poblacional de tres años de duración en pacientes diagnosticados de tuberculosis mediante cultivo en cuatro distritos de Madrid (550.442 habitantes). La descripción de los patrones de transmisión se realizó mediante la investigación epidemiológica convencional y las técnicas moleculares (análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica -RFLP- con IS6110 y spoligotyping).

Resultados: Se realizó RFLP en 233 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, de los que 99 (42,5%) estaban agrupados en 29 clusters. El grupo más numeroso lo formaban 134 enfermos infectados por cepas de *M. tuberculosis* con patrón RFLP único. Su media de edad era 48,3 años (DE 19,4) y el 17,2% presentaba un factor de riesgo de reactivación endógena. Entre los casos agrupados se identificaron dos patrones de transmisión. El primero de ellos incluía a 57 enfermos pertenecientes a 23 clusters pequeños (2-4 casos), de los que 25 (43,9%) estaban conectados epidemiológicamente con otro caso de su mismo cluster. El segundo lo formaban 42 pacientes agrupados en 6 clusters grandes (5 casos o más). La media de edad era de 31,4 años (DE 15,8), el 28,6% eran usuarios de drogas inyectadas, el 31% estaban infectados por el VIH, y el 26,2% tenían antecedentes de estancia en prisión.

Conclusiones: La identificación de patrones de transmisión de la tuberculosis utilizando técnicas de biología molecular permite detectar grupos de población susceptibles de actuación preferente en los programas de prevención y control.

Palabras clave: Tuberculosis. Epidemiología molecular. Transmisión de enfermedad. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Patterns of Tuberculosis Transmission
in a Health Area in Madrid, Spain

Background: Employing molecular epidemiology techniques for the study of tuberculosis can afford the possibility of identifying tuberculosis transmission patterns. This study has been made for the purpose of estimating the incidence of tuberculosis related to recent transmission in Madrid and of identifying the risk factors making it possible to define transmission patterns.

Methods: A three-year descriptive population study was conducted on patients diagnosed with tuberculosis based on cultures in four districts in Madrid (550,442 inhabitants). The transmission patterns were described by means of conventional epidemiological research and molecular techniques (Restriction Fragment Length Polymorphism - RFLP- analysis with IS6110 and spoligotyping).

Results: An RFLP analysis was conducted on 233 clinically isolated *Mycobacterium tuberculosis* strains, 99 (42.5%) of which were grouped into 29 clusters. The most numerous group was comprised of 134 patients infected with *M. tuberculosis* strains of a single RFLP pattern. These patients averaged 48.3 years of age (DE 19.4), and 17.2% were revealed to have an endogenous risk factor. Two transmission patterns were identified among the grouped cases. The first pattern included 57 patients pertaining to 23 small clusters (2-4 cases), 25 (43.9%) of which were epidemiologically linked to another case from the same cluster. The second pattern was comprised of 42 patients grouped into 6 large clusters (5 cases or more). The subjects averaged 31.4 years of age (DE 15.8), 28.6% being intravenous drug users, 31% infected with HIV, and 26.2% having a prison background.

Conclusions: Identifying tuberculosis transmission patterns by using molecular biology techniques affords the possibility of detecting population groups for whom preferential measures can be taken in the prevention and control programs.

Key words: Tuberculosis. Molecular epidemiology. Disease transmission. Risk factors.

Correspondencia:

Araceli Arce Arnáez

Servicio de Salud Pública del Área 11. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid.

C/ Benimamet 24, 2ª planta. 28021. Madrid.

Tfños: 91.7973986 y 91.7974619. Fax: 91.7980132.

Correo electrónico: araceli.arce@madrid.org

INTRODUCCIÓN

En la última década ha cobrado importancia el papel de la transmisión reciente de la tuberculosis, en contra de la idea preconcebida de que la mayor parte de los casos de esta enfermedad se producían por reactivación de una infección latente. Este hecho parece tener especial relevancia en las zonas más desfavorecidas de las grandes ciudades, donde existe una mayor concentración de población con factores de riesgo para ser infectadas por el bacilo tuberculoso y para desarrollar la enfermedad rápidamente tras la infección^{1,2}.

El desarrollo de la biología molecular ha permitido identificar diversos elementos genéticos en *Mycobacterium tuberculosis* complex, que permiten distinguir y tipificar cepas distintas pertenecientes a la misma especie³. Se han utilizado diversos métodos para la tipificación molecular de los aislados, pero sólo el denominado análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP), basado en la secuencia de inserción IS6110, ha encontrado consenso internacional entre diferentes grupos de investigadores en epidemiología molecular de tuberculosis⁴. La aplicación de este método molecular se basa en que personas infectadas por cepas de *M. tuberculosis* que tienen el mismo genotipo (huella genética) están epidemiológicamente relacionadas, mientras que las personas infectadas por genotipos distintos no están relacionadas. La principal desventaja del método RFLP es que no discrimina suficientemente entre los aislados que presentan menos de seis copias de la secuencia de inserción. Para evitar este inconveniente, en estos aislados suele utilizarse un segundo método molecular que puede ser RFLP con pTBN12⁵ o *spoligotyping*⁶.

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha supuesto un importante impulso de los estudios de transmisión de la enfermedad. De particular interés ha sido la utili-

zación de esta técnica como herramienta complementaria en la confirmación de la transmisión nosocomial de la tuberculosis, en muchos casos por cepas de *M. bovis* multirresistente⁷, en estudios de transmisión de tuberculosis en poblaciones de alto riesgo como las personas internas en instituciones penitenciarias⁸, residentes en albergues de acogida y vagabundos urbanos⁹, y en estudios poblacionales de transmisión de tuberculosis^{2,10}.

Para estimar la incidencia de tuberculosis asociada a transmisión reciente en Madrid e identificar los factores de riesgo que permitan definir patrones de transmisión, se ha realizado un estudio prospectivo de base poblacional en tres distritos urbanos y uno rural de la zona sur de la ciudad (550.442 habitantes) durante tres años (1997-1999), combinando la investigación epidemiológica clásica con las técnicas moleculares.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo poblacional prospectivo de las personas diagnosticadas de tuberculosis mediante cultivo, en la población general del Área de Salud 11 de la Comunidad de Madrid, la cual incluye los distritos de Aranjuez, Carabanchel, Usera y Villaverde (550.442 habitantes). Las cohortes anuales de casos se siguieron prospectivamente durante los años 1997, 1998 y 1999. La población de estudio tiene el Hospital 12 de Octubre de referencia. Se identificó la huella de ADN mediante el método de RFLP con la secuencia de inserción IS6110 en todos los bacilos aislados. Como método complementario de tipificación se realizó *spoligotyping* (cuando las cepas presentaban idéntico patrón RFLP y el número de bandas era inferior a seis).

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, distrito, país de origen, factores de riesgo (infección por VIH, alcoholismo, indigencia, diabetes, neoplasia, gas-

trectomía, uso de drogas por vía parenteral, silicosis, estancia previa en prisión y contacto conocido con enfermo tuberculoso), historia clínica relativa a la enfermedad tuberculosa, localización anatómica, resultado de los estudios microbiológicos (baciloscopia y cultivo) y los resultados de los estudios de epidemiología molecular. Se utilizaron como fuentes de información el Registro de Casos de Tuberculosis del Área 11 y la historia clínica hospitalaria.

Se definió *cluster* o agrupación a dos o más pacientes con idéntica huella de ADN de *M. Tuberculosis* (idéntico patrón RFLP con ≥ 6 bandas de IS6110 ó idéntico patrón RFLP con ≤ 5 bandas e idéntico *spoligotyping*).

El estudio epidemiológico de la transmisión reciente se realizó de la siguiente forma: para cada caso se investigó su contacto con otro caso de tuberculosis en los dos años previos al inicio de síntomas mediante la información referida por el propio paciente y la revisión de los registros de contactos de casos en personas residentes en el Área 11. Para los casos agrupados en *clusters* se revisaron las historias clínicas y se contactó con el médico de atención primaria para obtener información adicional sobre las posibles conexiones entre los pacientes infectados por bacilos tuberculosos con idéntica huella genética. En algunos casos seleccionados se entrevistó al enfermo para identificar lugares de trabajo, de estudio o de ocio en los que la transmisión de la enfermedad pudo tener lugar. Se definió la existencia de conexión epidemiológica entre dos o más pacientes cuando se trataba de convivientes, familiares no convivientes, amigos, contactos en el medio laboral o en el lugar de estudio.

Para identificar los factores asociados a la pertenencia a *clusters* se cuantificó la asociación entre esta variable y el resto de variables de estudio, utilizando *odds ratio* (OR) con el intervalo de confianza del 95%. Las variables que mostraron una asociación esta-

dística ($p \leq 0,05$) en el estudio bivariante se incluyeron en un modelo de regresión logística no condicional. Los datos se procesaron con el programa EpiInfo (versión 6.04) y con el paquete estadístico SPSS versión 10.

RESULTADOS

En el periodo 1997-1999 se diagnosticaron 464 casos de tuberculosis en el área de estudio, distribuidos en 156 casos en 1997 (28,4/100.000 habitantes), 150 en 1998 (27,4/100.000) y 158 en 1999 (28,8/100.000). En 369 (79,5%) de los 464 casos notificados, el diagnóstico fue confirmado mediante un cultivo positivo al complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Se dispuso de 233 (63%) aislados para realización de la técnica de RFLP. En los casos restantes el diagnóstico microbiológico fue realizado en otros laboratorios de la red asistencial distintos al del Hospital 12 de Octubre (85 casos) o los aislados no fueron viables (51 casos).

Patrones RFLP del bacilo tuberculoso en la población de estudio y tamaño de las agrupaciones

En este estudio no se encontró ningún enfermo que pudiera haber sido diagnosticado de tuberculosis como consecuencia de una contaminación cruzada con otra muestra en el laboratorio.

Tras realizar la técnica de RFLP se observó que un total de 99 (42,5%) de las 233 muestras aisladas presentaban una huella de ADN compartida al menos con otra muestra. De éstas, 8 presentaban menos de seis bandas y se agrupaban en dos *clusters*, (cinco aislados con un idéntico patrón de cinco copias de IS6110 y tres aislados con idéntico patrón de dos copias). La técnica de *spoligotyping* mostró que las cinco muestras aisladas del primer *cluster* y las tres muestras

Tabla 1

Factores asociados a la pertenencia a *clusters* en los pacientes con tuberculosis del área de estudio

	Agrupados (n=99)	No agrupados (n=134)	Odds ratio (IC al 95%)	P
Sexo				
Hombre	64 (42,4%)	87 (57,6%)	1,1 (0,6-2,0)	0,9
Mujer*	35 (42,7 %)	47 (57,3%)		
Edad *				
<35 años	58 (58,6%)	41 (41,4%)	3,4 (1,9-6,2)	<0,001
>=35*	38 (29,2%)	92 (70,8%)		
Distrito				
Aranjuez	4 (19,0%)	17 (81,0%)	0,3 (0,1-0,9)	0,04
Villaverde	26 (43,3%)	34 (56,7%)	1,1 (0,6-2,0)	0,9
Usera	41 (55,4%)	33 (44,6%)	2,2 (1,2-3,9)	0,01
Carabanchel	28 (35,9%)	50 (64,1%)	0,7 (0,4-1,2)	0,2
Año de inicio de tratamiento				
1997	46 (51,1%)	44 (48,9%)	1,8 (1,0-3,1)	0,04
1998	27 (38,0%)	44 (62,0%)	0,7 (0,4-1,4)	0,4
1999	26 (36,1%)	46 (63,9%)	0,7 (0,4-1,3)	0,2
Uso de drogas inyectadas [§]				
Si	24 (58,5%)	17 (41,5%)	2,2 (1,1-4,7)	0,03
No/Desconocido*	75 (39,1%)	117 (60,9%)		
VIH [§]				
Positivo	24 (48,0%)	26 (52,0%)	1,3 (0,7-2,6)	0,5
Negativo/Desconocido*	75 (41,0%)	108 (59,0%)		
Prisión previa [§]				
Si	25 (67,6%)	12 (32,4%)	3,4 (1,5-7,8)	0,001
No/Desconocido*	74 (37,8%)	122 (62,2%)		
Localización TB				
Pulmonar	88 (45,6%)	105 (54,4%)	2,2 (1,0-5,1)	0,05
Extrapulmonar*	11 (27,5%)	29 (72,5%)		
Inmigrante				
Si	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,8 (0,1-4,3)	0,9
No*	96 (42,7%)	129 (57,3%)		

* Categoría de referencia; • Se desconoce el valor de la variable edad en cuatro de los casos; § Se desconoce el valor del uso de drogas inyectadas en 12 casos, el estatus frente a VIH en 89 casos y la estancia previa en prisión en 31 casos.

aisladas del segundo *cluster* presentaban un único patrón con esta segunda prueba molecular. Los 99 enfermos se distribuyeron en 29 agrupaciones y el tamaño de dichas agrupaciones osciló entre 2 y 14 personas.

Dos de los enfermos de tuberculosis estaban infectados por la especie *M. bovis* y el resto (99,1%) por *M. tuberculosis*. Ninguno de los 2 primeros compartía la huella genética con otro caso de la población de estudio.

Estudio descriptivo y análisis multivariante de los casos agrupados en *clusters* de idéntica huella genética

Se realizó una comparación de los enfermos pertenecientes a las agrupaciones frente a los no agrupados (tabla 1). Este análisis bivariante mostró que los primeros eran significativamente más jóvenes ($p < 0,001$). Además los pacientes agrupados presentaban con mayor frecuencia el inicio de tratamiento en 1997, el uso de drogas inyectadas

y el antecedente de estancia en prisión. Por distritos, los residentes en Usera presentaban una frecuencia significativamente mayor de pertenencia a un *cluster*, mientras que los residentes en el distrito rural de Aranjuez presentaban una frecuencia significativamente menor que el resto.

Un total de 16 personas habían padecido tuberculosis previamente, 8 pertenecientes a agrupaciones y 8 con patrón RFLP único ($p=0,9$). En cuanto a factores de riesgo de reactivación endógena de la tuberculosis, como diabetes, silicosis, neoplasia y gastrectomía, éstos estaban presentes en 29 de los 233 enfermos, 23 de los cuales tenían patrón RFLP único ($p<0,05$).

Se incluyeron en el estudio ocho enfermos inmigrantes, 3 de ellos procedían de países

sudamericanos (2 de Perú y 1 de Ecuador) y 5 de la zona del Magreb (Marruecos). 3 de estos últimos estaban agrupados en dos *clusters*: 2 pacientes convivientes formaban un *cluster* de tres casos con otro enfermo no inmigrante y el otro paciente compartía el patrón RFLP con otro no inmigrante.

Respecto a la localización anatómica de la enfermedad, se observó una mayor frecuencia de *cluster* en los casos de localización pulmonar que entre los de localización extrapulmonar, pero sin alcanzar significación estadística.

El análisis multivariante de regresión logística múltiple no condicional mostró que una vez controlado el efecto de las demás variables, las asociadas de forma independiente a la pertenencia a una agrupación fue-

Tabla 2

Análisis de regresión logística múltiple no condicional de las principales variables epidemiológicas según la pertenencia a *clusters*. Odds ratio crudas y ajustadas

	Agrupados (n=99)	No agrupados (n=134)	OR cruda (IC al 95%)	OR ajustada (IC al 95%)
Sexo				
Hombre	64	87	1,1 (0,6-2,0)	1,1 (0,6-2,1)
Mujer*	35	47		
Edad**				
<35 años	58	41	3,4 (1,9-6,2)	3,4 (1,9-6,2)
>=35*	38	92		
Uso de drogas inyectadas [§]				
Sí	24	17	2,2 (1,1-4,7)	1,8 (0,5-6,7)
No/Desconocido*	75	117		
VIH [§]				
Positivo	24	26	1,3 (0,7-2,6)	2,4 (0,8-7,6)
Negativo/Desconocido*	75	108		
Prisión previa [§]				
Sí	25	12	3,4 (1,5-7,8)	4,0 (1,5-10,5)
No/Desconocido*	74	122		
Localización TB				
Pulmonar	88	105	2,2 (1,0-5,1)	1,9 (0,8-4,3)
Extrapulmonar*	11	29		

* Categoría de referencia; ** Se desconoce el valor de la variable edad en cuatro de los casos; § Se desconoce el valor del uso de drogas inyectadas en 12 casos, el estatus frente a VIH en 89 casos y la estancia previa en prisión en 31 casos.

ron: la edad inferior a 35 años, con una OR ajustada de 3,4 (IC 95%: 1,9-6,2) y la estancia previa en prisión, con una OR ajustada de 4,0 (IC 95%: 1,5-10,5) (tabla 2).

Patrones de transmisión de la enfermedad en la población del área de estudio

La investigación convencional permitió identificar 36 enfermos de tuberculosis conectados epidemiológicamente a un caso previo de tuberculosis, entre los 369 enfermos con cultivo positivo (9,8%). En 16 de estos 36 enfermos las técnicas moleculares permitieron confirmar la transmisión reciente. Pertenecían a 15 *clusters* diferentes (14 de ellos con dos casos asociados y 1 con 4). En 13 de estas agrupaciones, incluida la de 4 enfermos, la transmisión se produjo entre familiares convivientes, 1 agrupación de 2 casos se produjo entre familiares no convivientes y otra agrupación de 2 casos fue de origen nosocomial. En los restantes 20 casos no se pudo confirmar la transmisión reciente con métodos moleculares por ausencia de RFLP del caso infectante o del caso infectado.

La utilización conjunta de la epidemiología clásica y de las técnicas moleculares en pacientes con tuberculosis ha permitido identificar tres grupos diferenciados de pacientes respecto a la transmisión de la enfermedad. El primer grupo eran 134 personas con tuberculosis infectadas por cepas con huella de ADN no compartida por otros pacientes. La media de edad era de 48,3 años (DE 19,4). En 23 de estos pacientes (17,2%) se observó algún factor de riesgo de reactivación endógena de la tuberculosis, como diabetes, silicosis, neoplasia o gastrectomía. En este grupo, el 12,7% eran usuarios de drogas inyectadas (12,7%) y el 9% tenían antecedentes de estancia en prisión.

Los otros dos grupos pudieron ser diferenciados por el tamaño de los *clusters* a los que

pertenecían y por sus características epidemiológicas. El primero de estos dos grupos estaba formado por 57 pacientes pertenecientes a 23 *clusters* pequeños (2-4 casos). La media de edad era de 40,9 años (DE 16,7), y 25 de los 57 enfermos (43,9%) estaba conectado epidemiológicamente con otro caso del mismo *cluster*. El 19,3% de estos pacientes estaban coinfectados por el virus VIH, el 21,1% eran usuarios de drogas parenterales y el 24,6% habían estado en prisión. El segundo de los grupos lo formaban 42 enfermos agrupados en 6 *clusters* grandes (5-14 casos). Su media de edad era de 31,4 años (DE 15,8). En estos *clusters* grandes, 7 pacientes (16,7%) presentaban conexiones epidemiológicas con otro caso del mismo *cluster*. En este grupo, el 28,6% de pacientes eran usuarios de drogas por vía parenteral, el 31% estaban infectados por el VIH, y el 26,2% tenían antecedentes de estancia en prisión.

DISCUSIÓN

La aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de la transmisión de la tuberculosis está permitiendo potenciar los programas de control de esta enfermedad al identificar los factores de riesgo asociados a la transmisión reciente. Con este objetivo se han realizado en los últimos años un gran número de estudios de epidemiología molecular de la tuberculosis en entornos urbanos^{1,2,11-22}, cuyos principales resultados se resumen en la tabla 3. La metodología del presente trabajo es similar a la utilizada en los estudios citados, lo que permite su comparación.

El estudio realizado en personas residentes en el Área 11 de Madrid muestra que el 42,5% de los casos de tuberculosis confirmada por cultivo se presenta en *clusters*. El resultado obtenido en este trabajo se encuentra entre los más elevados de los publicados y realizados en otras grandes ciudades, superado por Houston, Los Ángeles, Amsterdam,

Tabla 3

Comparación del diseño y principales resultados en diferentes estudios de epidemiología molecular de la tuberculosis realizados en grandes ciudades

Ciudad	Porcentaje de casos en <i>cluster</i>	Número de casos	Duración del estudio	Métodos moleculares	Porcentaje de casos con RFLP realizada
Houston ²¹	60,5	1139	3 años	IS6110	80
Los Angeles ⁸	59	162	2 años	IS6110 PGRS	Información no disponible
Amsterdam ¹¹	47	459	2,5 años	IS6110 PGRS	90
Baltimore ¹²	46	182	2,5 años	IS6110 PGRS	91
Barcelona ²⁰	46	165	2 años	IS6110 PGRS	92
Madrid	42,5	233	3 años	IS6110 Spoligotyping	63
Milán ¹⁸	41,1	581	2 años	IS6110 Spoligotyping	Información no disponible
San Francisco ²	40	473	2 años	IS6110	80,8
Zaragoza ¹³	39,4	226	1 año	IS6110	83,1
San Luis ¹⁷	39	61	1 año	IS6110 PGRS	98,4
Sevilla ¹⁴	38	176	3 años	IS6110	Información no disponible
Nueva York ¹	37,5	108	4 años	IS6110 DR	83,1
Hamburgo ¹⁹	33,9	423	3 años	IS6110 Spoligotyping	77
París ¹⁵	35,7	282	1 año	IS6110 DR	94,6
Denver ¹⁶	27	189	5,5 años	IS6110 PGRS	65,2
Montreal ²²	24,7	243	2 años	IS6110	95

Baltimore y Barcelona (tabla 3). La proporción observada de casos en *clusters* es menor cuando el estudio se realiza en zonas rurales con baja incidencia de enfermedad, como es el distrito de Aranjuez. Este resultado es

coincidente con el obtenido en áreas rurales de Estados Unidos, como el estado de Arkansas, donde la incidencia y la frecuencia de transmisión reciente de la enfermedad son muy bajas²³.

Tabla 4

Factores de riesgo asociados a la pertenencia a *clusters* en diferentes estudios realizados en ciudades de países desarrollados.

Ciudad	Sexo (varón)	Edad	Infección Por VIH	Uso de drogas	Lugar de nacimiento	Sin hogar	Alcoholismo
Houston ²¹	No	Si	Si	No	Si	Si	No
Los Angeles ²	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
Amsterdam ¹¹	No	Si	Si*	Si	Si	Si*	Si**
Baltimore ¹⁷	No	Si	No	Si	No	Si	Si
Barcelona ²⁰	No	No	No	Si	Si	No	No
Madrid	No	Si	No	Si	No	No	No
Milán ¹⁸	No	Si	Si	Si	Si	No	No
San Francisco ²	Si	Si	Si	--	Si	--	--
Zaragoza ¹³	No	Si***	No	No	No	--	No
San Luis ¹⁷	No	Si	--	No	No	Si	Si
Sevilla ¹⁴	--	Si	Si	--	--	--	--
Nueva York ¹	No	Si	Si	No	Si	No	No
Hamburgo ¹⁹	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
París ¹⁵	Si	No	No	--	No	Si	Si
Denver ¹⁶	Si	Si	No	Si	Si	Si	--
Montreal ²²	No	No	No	--	No	--	--

* Significativo sólo para pacientes nacidos en Holanda; ** Significativo sólo para pacientes no nacidos en Holanda; ***Zaragoza: edad sí en mujeres, no en hombres.

En todos los estudios de comparación sobre factores de riesgo asociados a pertenencia a *clusters* en ciudades de países desarrollados (tabla 4), la transmisión reciente se asocia con la presencia de tuberculosis en pacientes jóvenes, excluido el estudio realizado en París¹⁵. La infección por VIH se asoció a la pertenencia a *clusters* en varios estudios entre los que se incluyen los de Sevilla¹⁴ o Nueva York¹, realizados únicamente con enfermos hospitalizados.

El uso de drogas (sobre todo por vía parenteral), el alcoholismo y la indigencia

también se asocian a la transmisión de la enfermedad, quizás porque son éstos los pacientes en los que más difícil resulta conseguir la adherencia al tratamiento y la realización de estudios de contactos.

En Madrid, uno de los patrones de transmisión, que ha dado lugar a los *clusters* de mayor tamaño, correspondía a personas infectadas por el VIH, usuarias de drogas por vía intravenosa y con antecedentes de estancia en prisión, poniendo de manifiesto la elevada probabilidad de transmisión entre la población general y la población peniten-

ciaria^{24,25}. En este sentido, la aplicación simultánea de métodos epidemiológicos clásicos y las nuevas técnicas moleculares está permitiendo avanzar en el conocimiento de la transmisión de la enfermedad²⁶, y en la identificación de puntos débiles en los programas diseñados para su prevención y control²⁷.

Un segundo patrón de transmisión identificado en este estudio, incluye personas agrupadas en *clusters* de pequeño tamaño (2-4 casos). Se caracterizan por la frecuente asociación a un caso previo de tuberculosis, generalmente en el ámbito intrafamiliar, lo que permite dirigir el estudio de contactos y establecer una correcta quimioprofilaxis de las infecciones asociadas y un tratamiento precoz y adecuado de los casos secundarios²⁸.

El tercer grupo de enfermos era el más numeroso e incluía personas infectadas con cepas de *M. tuberculosis* con patrón RFLP único y sin asociación epidemiológica con otros casos. En este grupo era frecuente la presencia de factores de riesgo clásicamente relacionados con la reactivación de una infección tuberculosa endógena, como son la edad elevada, y la presencia de diabetes, silicosis, gastrectomía o neoplasia.

Respecto a la contribución de la población de inmigrantes a la transmisión de la tuberculosis, se observa que es una variable asociada a la pertenencia a *cluster* en varias ciudades estadounidenses^{1,2,11,16} y europeas^{11,18-20}. En todas estas ciudades es la población autóctona la que presenta con mayor frecuencia un patrón RFLP compartido con otros pacientes. Por el contrario, los casos de tuberculosis ocurridos en inmigrantes suelen presentar un patrón RFLP único, ya que con frecuencia desarrollan la enfermedad por reactivación de una infección adquirida en su país de origen. En el presente estudio la inmigración no representaba un factor de riesgo de transmisión reciente, si bien el número de casos en población inmigrante era todavía pequeño para poder obtener con-

clusiones. En el ámbito de la Comunidad de Madrid la proporción de casos registrados que han nacido fuera de España ha mostrado un incremento progresivo, alcanzando el 11,8% en 1999²⁹. Esta tendencia demográfica, que ya ha tenido lugar en países de nuestro entorno, puede producir modificaciones en el patrón epidemiológico de la enfermedad, especialmente en zonas céntricas de las grandes ciudades³⁰.

Los resultados de este estudio de epidemiología molecular de la tuberculosis, muestran los patrones de transmisión y el porcentaje de casos de enfermedad ocurridos como consecuencia de la transmisión reciente en zonas desfavorecidas de la ciudad de Madrid. La incorporación de estas nuevas técnicas moleculares a los programas de control de la tuberculosis puede contribuir a monitorizar la transmisión reciente de la enfermedad e identificar puntos débiles de dichos programas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, Mcadam RA, Hahn JA, Bosworth W et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1710-1716.
2. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703-1709.
3. Chaves F. Contribución de las técnicas moleculares al estudio de la transmisión de la tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 529-536.
4. van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-409.
5. Chaves F, Yang Z, El-Hajj H, Alonso M, Burman WJ, Eisenach KD et al. Usefulness of the secondary probe pTBN12 in DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1118-1123.

6. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 907-914.
7. Blázquez J, Espinosa de los Monteros L, Samper S, Martín C, Guerrero A, Cobo J et al. Genetic characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* strains from a hospital outbreak involving human immunodeficiency virus-positive patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1390-1393.
8. Chaves F, Dronda F, Cave M, Alonso-Sanz M, Gonzalez-Lopez A, Eisenach KD et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 719-725.
9. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM, Jones BE, Oyata M et al. Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles. *JAMA* 1997; 278: 1159-1163.
10. van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PEW, Sebek MMGG, Veen J, Dessens M et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999; 180: 726-36.
11. van Deutekom H, Gerritsen JJJ, van Soolingen D, van Ameijden EJC, van Embden JDA, Coutinho RA. A molecular epidemiological approach to studying the transmission of tuberculosis in Amsterdam. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1071-7.
12. Bishai W, Graham N, Harrington S, Pope DS, Hooper N, Astemborski J et al. Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. *JAMA* 1998; 280: 1679-1684.
13. Samper S, Iglesias M, Rabanaque M, Lezcano M, Vitoria L, Rubio M et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in Zaragoza, Spain: a retrospective epidemiological study in 1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 281-287.
14. Safi H, Aznar J, Palomares J. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated during a 3-year-period (1993 to 1995) in Seville, Spain. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2472-6.
15. Gutiérrez MC, Vincent V, Aubert D, Bizet J, Gaillot O, Lebrun L et al. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 486-492.
16. Burman W, Reves R, Hawkes A, Rietmeijer C, Yang Z, El-Hajj H et al. DNA fingerprinting with two probes decreases clustering of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1140-1146.
17. McConkey SJ, Williams M, Weiss D, Adams H, Cave MD, Yang Z et al. Prospective use of molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* by use of Restriction Fragment-Length Polymorphism in a public tuberculosis-control program. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 612-619.
18. Moro ML, Salamina G, Gori A, Penati V, Sacchetti R, Mezzetti F et al. Two-year population-based molecular epidemiological study of tuberculosis transmission in the metropolitan area of Milan, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 114-122.
19. Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K, Ruf CM, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 532-539.
20. Solsona J, Caylà JA, Verdú E, Estrada MT, Garcia S, Roca D et al. Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an inner city district. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 724-731.
21. De Bruyn G, Adams GJ, Teeter LD, Soini H, Musser JM, Graviss EA. The contribution of ethnicity to *Mycobacterium tuberculosis* strain clustering. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 633-641.
22. Kulaga S, Behr M, Musana K, Brinkman J, Menzies D, Brassard P et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal. *CMAJ* 2002; 167: 353-354.
23. Braden C, Templeton G, Cave M, Valway S, Onorato I, Castro K et al. Interpretation of restriction fragment polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a state with a large rural population. *J Infect Dis* 1997; 175: 1446-1452.
24. Fernández de la Hoz K, Iñigo J, Fernández-Martín JI, Arce A, Alonso-Sanz M, Gómez-Pintado P et al. The influence of HIV infection and imprisonment on dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in a large Spanish city. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 696-702.
25. Fernández Martín JI, Fernández de la Hoz K, Catalán S, Alonso M, Chaves F. Transmisión de la tuberculosis en las prisiones de Madrid. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:246-250.
26. Iñigo J, Chaves F, Arce A, Alonso M, Palenque E, Jaén F et al. Transmisión reciente de la tuberculosis

- en Madrid: utilidad de las técnicas moleculares. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 241-245.
27. Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, Taylor S et al. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000; 283: 2968-2974.
28. Vidal R, Miravittles M, Cayla JA, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio en 3071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 361-365.
29. Comunidad de Madrid. Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Informe del año 1999. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid* 2001; 7: 3-45.
30. Vallès X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansà JM, Caylà JA. Tuberculosis importada: una enfermedad importada en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 376-378.