

Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease

Prospective Study of a Distinct Preexisting Syndrome

Richard D. Kim^{1*}, David E. Greenberg^{1*}, Mary E. Ehrmantraut², Shireen V. Guide¹, Li Ding¹, Yvonne Shea³, Margaret R. Brown³, Milica Chernick⁴, Wendy K. Steagall², Connie G. Glasgow², JingPing Lin⁵, Clara Jolley⁶, Lynn Sorbara⁷, Mark Raffeld⁷, Suvimol Hill⁸, Nilo Avila⁸, Vandana Sachdev⁹, Lisa A. Barnhart¹, Victoria L. Anderson¹, Reginald Claypool¹, Dianne M. Hillgoss¹⁰, Mary Garofalo¹⁰, Alan Fitzgerald¹, Sandra Anaya-O'Brien¹⁰, Dirk Darnell¹, Rosamma DeCastro¹, Heather M. Menning¹¹, Stacy M. Ricklefs¹¹, Stephen F. Porcella¹¹, Kenneth N. Olivier¹, Joel Moss², and Steven M. Holland¹

¹Immunopathogenesis Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; ²Translational Medicine Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); ³Department of Laboratory Medicine, Clinical Center; ⁴Kidney Disease Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; ⁵Office of Biostatistics Research, NHLBI; ⁶Pulmonary and Vascular Medicine Branch, NHLBI; ⁷Molecular Pathology Service, National Cancer Institute; ⁸Diagnostic Radiology Department, Clinical Center, National Institutes of Health (NIH); ⁹Cardiology Branch, NHLBI; ¹⁰Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; NIH, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland; and ¹¹Research Technologies Section, Genomics Unit, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, U.S. Department of Health and Human Services, Hamilton, Montana

Rationale: Pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) disease is increasing, but predisposing features have been elusive.

Objectives: To prospectively determine the morphotype, immunophenotype, and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genotype in a large cohort with PNTM.

Methods: We prospectively enrolled 63 patients with PNTM infection, each of whom had computerized tomography, echocardiogram, pulmonary function, and flow cytometry of peripheral blood. *In vitro* cytokine production in response to mitogen, LPS, and cytokines was performed. Anthropometric measurements were compared with National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) age- and ethnicity-matched female control subjects extracted from the NHANES 2001–2002 dataset.

Measurements and Main Results: Patients were 59.9 (± 9.8 yr [SD]) old, and 5.4 (± 7.9 yr) from diagnosis to enrollment. Patients were 95% female, 91% white, and 68% lifetime nonsmokers. A total of 46 were infected with *Mycobacterium avium* complex, *M. xenopi*, or *M. kansasii*; 17 were infected with rapidly growing mycobacteria. Female patients were significantly taller (164.7 vs. 161.0 cm; $P < 0.001$) and thinner (body mass index, 21.1 vs. 28.2; $P < 0.001$) than matched NHANES control subjects, and thinner (body mass index, 21.1 vs. 26.8; $P = 0.002$) than patients with disseminated nontuberculous mycobacterial infection. A total of 51% of patients had scoliosis, 11% pectus excavatum, and 9% mitral valve prolapse, all significantly more than reference populations. Stimulated cytokine production was similar to that of healthy control subjects, including the IFN- γ /IL-12 pathway. CD4⁺, CD8⁺, B, and natural killer cell numbers were normal. A total of 36% of patients had mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.

Conclusions: Patients with PNTM infection are taller and leaner than control subjects, with high rates of scoliosis, pectus excavatum, mitral valve prolapse, and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations, but without recognized immune defects.

Comentario: Jaime Esteban Moreno. Departamento de Microbiología Clínica. Fundación Jiménez Díaz-UTE. Madrid

Dentro del género *Mycobacterium* se han definido hasta el momento actual más de 100 especies con muy diversas características fenotípicas. De entre ellas, sólo el denominado Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium ulcerans* se consideran como patógenos humanos primarios. El resto de especies forman lo que se ha dado en llamar “micobacterias no tuberculosas” o “micobacterias atípicas”, siendo este nombre el más aceptado en los últimos tiempos. Este grupo de organismos incluye especies que habitualmente se desarrollan en diversas localizaciones del medio ambiente, habiendo sido descrita como patógeno humano oportunista sólo alguna de ellas, con frecuencias variables dependiendo de la especie. De entre los variados síndromes que pueden causar estos organismos, la infección respiratoria se encuentra entre los más frecuentes, habiendo sido descritos casos en pacientes con diversas enfermedades subyacentes, tales como los enfermos con fibrosis quística. Se han descrito además determinados síndromes con características únicas,

como es el caso del “síndrome de lady Windermere” (bronquiectasias nodulares infectadas), asociado particularmente a estos organismos. Sin embargo, las diversas publicaciones existentes en la literatura suelen ser casos clínicos o descripciones de series de casos clínicos, en las que no se suele hacer especial hincapié en los factores predisponentes para padecer estas enfermedades.

El artículo comentado pretende cubrir este vacío. Los autores analizan una serie de 63 casos de infección pulmonar causada por micobacterias atípicas, diagnosticadas de acuerdo con los criterios de la ATS, analizando los diversos factores que se han especulado en la literatura como posibles causas predisponentes de estas patologías. Desde un punto de vista epidemiológico, el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* es la causa del 71 % de todos los casos, predominando *M. intracellulare* dentro del grupo. Un 24 % de los casos estaría causado por micobacterias de crecimiento rápido, en particular *Mycobacterium abscessus*, siendo el resto de casos anecdóticos.

Los autores analizan factores ambientales (exposición a posibles fuentes de contagio de organismos ambientales), así como diversas características de los pacientes, incluyendo sexo, talla, peso, índice de masa corporal, historia hormonal, historia menstrual, enfermedades respiratorias previas, mutaciones responsables de fibrosis quística, alteraciones inmunológicas locales y sistémicas, malformaciones osteoarticulares, y localización de la enfermedad.

La edad de presentación fue de 59,9 años, siendo la edad media del inicio de los síntomas 50,6 años. La mayoría (95 %) eran mujeres, el 68 % no fumadoras. Los síntomas principales eran fatiga (83 %) y tos productiva (78 %). Radiológicamente, los casos de bronquiectasias aparecían en lóbulo medio (90 %) y lóbulo (73 %), y los nódulos y cavitaciones presentaban un patrón similar, si bien eran de distribución similar. Los estudios de función pulmonar demostraron predominio de cuadro obstructivo, sugiriendo afectación de las vías aéreas de pequeño tamaño.

No había ningún patrón de exposición a potenciales fuentes ambientales de contagio. La mayoría (71 %) de los pacientes no presentaban antecedentes de enfermedades pulmonares. El 36,5 % presentaba alguna mutación en el gen de Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). 18 % presentaban positividad en el test de cloro en sudor. Los pacientes eran más altos y delgados que la cohorte control ($p < 0,001$ en ambos casos). 51 % padecían escoliosis y 11 % de *pectum excavatum*, porcentajes mucho más elevados que los de la población general ($p < 0,001$ en ambos casos). 9 % presentaban prolapso de la válvula mitral ($p = 0,004$ comparando con la población). Ninguno de los pacientes presentaba criterios de síndrome de Marfan. Los pacientes no presentaron tampoco ningún inmunofenotipo particular, sin aparecer defectos de la producción de IF- γ /IL-12. Los pacientes tenían una cifra de linfocitos ligeramente más baja que la población, pero dentro de parámetros normales. Ningún paciente presentaba enfermedad linfoproliferativa.

El estudio permite definir diversas características de la infección pulmonar por micobacterias atípicas, incluyendo el síndrome predominante, la sintomatología, y la existencia de diversas condiciones de riesgo. Permite establecer además un fenotipo de los pacientes (mujer, de más de 50 años, delgada, alta, con trastornos óseos frecuentes y con mutaciones detectables en el gen CFTR en casi la mitad de los casos). Sin embargo, no se encontró ningún factor de riesgo que permitiera establecer la fuente de infección, probablemente por la ubicuidad de estas micobacterias, y la dificultad de encontrar un perfil de exposición concreto a una fuente específica en un área geográfica de gran tamaño. Es de destacar, además, el largo tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, lo que sugiere falta del conocimiento de estas enfermedades, síntomas poco

claros inicialmente, e incluso una posible subestimación del potencial patógeno de estos organismos, a lo que con frecuencia se tacha de “contaminantes” o “colonizadores”, siendo necesario un mayor conocimiento de estas entidades para acelerar el diagnóstico (y, por tanto, el tratamiento) de estos pacientes.

Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Carole D. Mitnick, Sc.D., Sonya S. Shin, M.D., Kwonjune J. Seung, M.D., Michael L. Rich, M.D., Sidney S. Atwood, B.A., Jennifer J. Furin, M.D., Ph.D., Garrett M. Fitzmaurice, Sc.D., Felix A. Alcantara Viru, M.D., Sasha C. Appleton, Sc.M., Jaime N. Bayona, M.D., Cesar A. Bonilla, M.D., Katuska Chalco, R.N., Sharon Choi, M.S., Molly F. Franke, B.A., Hamish S.F. Fraser, M.B., Ch.B., Dalia Guerra, Rocio M. Hurtado, M.D., Darius Jazayeri, M.S., Keith Joseph, M.D., Karim Llaro, R.N., Lorena Mestanza, R.N., Joia S. Mukherjee, M.D., Maribel Muñoz, R.N., Eda Palacios, R.N., Epifanio Sanchez, M.D., Alexander Sloutsky, Ph.D., and Mercedes C. Becerra, Sc.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Extensively drug-resistant tuberculosis has been reported in 45 countries, including countries with limited resources and a high burden of tuberculosis. We describe the management of extensively drug-resistant tuberculosis and treatment outcomes among patients who were referred for individualized outpatient therapy in Peru.

METHODS

A total of 810 patients were referred for free individualized therapy, including drug treatment, resective surgery, adverse-event management, and nutritional and psychosocial support. We tested isolates from 651 patients for extensively drug-resistant tuberculosis and developed regimens that included five or more drugs to which the infecting isolate was not resistant.

RESULTS

Of the 651 patients tested, 48 (7.4%) had extensively drug-resistant tuberculosis; the remaining 603 patients had multidrug-resistant tuberculosis. The patients with extensively drug-resistant tuberculosis had undergone more treatment than the other patients (mean [\pm SD] number of regimens, 4.2 ± 1.9 vs. 3.2 ± 1.6 ; $P < 0.001$) and had isolates that were resistant to more drugs (number of drugs, 8.4 ± 1.1 vs. 5.3 ± 1.5 ; $P < 0.001$). None of the patients with extensively drug-resistant tuberculosis were coinfecting with the human immunodeficiency virus (HIV). Patients with extensively drug-resistant tuberculosis received daily, supervised therapy with an average of 5.3 ± 1.3 drugs, including cycloserine, an injectable drug, and a fluoroquinolone. Twenty-nine of these patients (60.4%) completed treatment or were cured, as compared with 400 patients (66.3%) with multidrug-resistant tuberculosis ($P = 0.36$).

CONCLUSIONS

Extensively drug-resistant tuberculosis can be cured in HIV-negative patients through outpatient treatment, even in those who have received multiple prior courses of therapy for tuberculosis.

From Harvard Medical School (C.D.M., H.S.F.F., M.C.B.), Brigham and Women's Hospital (S.S.S., S.S.A., J.J.F., G.M.F., R.M.H.), Partners in Health (K.J.S., M.L.R., S.C., D.J., K.J., J.S.M.), the Harvard School of Public Health (S.C.A., M.F.F.), and the Massachusetts State Laboratory Institute (A.S.) — all in Boston; and Socios en Salud (F.A.A.V., K.C., D.G., K.L., L.M., M.M., E.P., J.N.B.), the Peruvian Ministry of Health (C.A.B.), and Hospital Nacional Sergio E. Bernales (E.S.) — all in Lima, Peru.

N Engl J Med 2008;359:563-74.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

Uno de los principales problemas que han dado lugar en los últimos años a un gran número de publicaciones y a no poca alarma entre la comunidad médica ha sido la aparición de las cepas denominadas como tuberculosis extremadamente resistente o XDR-TB. Estos organismos se han documentado en 45 países desde 2006, y se definen como aquellas cepas del complejo *M. tuberculosis* resistentes, al menos, a isoniazida (I), rifampicina (R), y a una quinolona y un agente inyectable. La resistencia a I y R (tuberculosis multirresistente, o MDR-TB) se ha asociado con mayores tasas de fracaso terapéutico, al ser estos fármacos la piedra angular sobre la que se asienta el tratamiento de la tuberculosis. La asociación de esta resistencia, junto con la resistencia a fármacos de segunda línea, ha hecho temer a la comunidad científica la aparición de cepas de tuberculosis potencialmente intratables. La asociación de la enfermedad causada por estos organismos junto con la infección por VIH daría lugar a una enfermedad rápidamente progresiva con una alta mortalidad. El tratamiento de estos pacientes puede aún ser más difícil en países con escasos recursos económicos, donde el acceso a los

fármacos de segunda línea puede ser problemático. El artículo comentado describe la existencia en Perú de un programa individualizado de tratamiento de la XDR-TB, así como los resultados obtenidos en dicho tratamiento y la prevalencia de esta enfermedad en dicho entorno.

El estudio incluyó 810 pacientes. Las cepas aisladas de todos ellos fueron estudiadas en el Massachusetts State Laboratory Institute para conocer su sensibilidad individualizada. Además de una batería de fármacos estandarizada, los clínicos podían solicitar el estudio de sensibilidad a fármacos concretos con el objetivo de conseguir un mejor régimen terapéutico. Estos regímenes buscaban emplear al menos 5 fármacos útiles *in vitro* para tratar las cepas aisladas, incluyendo si era posible una quinolona y un agente inyectable. La duración del tratamiento fue de 18 meses (agentes orales) y 8 meses (inyectables) tras la negativización de los cultivos. Si no se conseguía un total de 5 fármacos útiles, se establecían nuevas estrategias: añadir fármacos “menos útiles” (con actividad discutible frente a *M. tuberculosis*, como es amoxicilina/clavulánico o rifabutina, por ejemplo), cirugía en enfermedad localizada, etc. Se facilitaron además otros tratamientos potencialmente beneficiosos para el pronóstico (nutricionales, apoyo psicológico, etc.). Para evaluar el resultado del tratamiento se usaron criterios estandarizados internacionalmente.

Del total de pacientes incluidos en régimen de tratamiento individualizado, se identificó XDR-TB en 48 (7,4 %), siendo el resto casos de MDR-TB. Los pacientes con XDR-TB habían recibido más tratamientos antes del estudio que el resto. Sólo 9 pacientes del total eran VIH positivos, ninguno de ellos con XDR-TB. Se utilizó cirugía en 7 pacientes con XDR-TB y en 87 con MDR-TB.

El tiempo de conversión del cultivo fue mayor para los casos de XDR-TB (90 días) que para el resto (61 días). El porcentaje de pacientes curados o que completaron el tratamiento hasta el final fue de 60,4 % para los casos de XDR-TB y de 66,3 % para los casos de MDR-TB. Sólo 2 casos de pacientes con XDR-TB que completaron el tratamiento tuvieron cultivos positivos tras éste, frente a 15 casos de MDR-TB (diferencia no significativa). 22,9 % de pacientes con XDR-TB y 20,4 % de pacientes con MDR-TB fallecieron.

El principal interés de este artículo es constatar que se puede tratar una XDR-TB con un elevado porcentaje de éxito (similar al de la MDR-TB), incluso en un entorno con potenciales problemas relacionados con la existencia de unos recursos económicos limitados. El establecimiento de unos protocolos de tratamiento agresivos basados en los estudios de sensibilidad *in vitro*, que incluyen la posibilidad de tratamientos quirúrgicos para eliminar la mayor cantidad posible de carga bacilar, ha permitido conseguir porcentajes de curación en torno a un 60 % en pacientes infectados con cepas consideradas como de tratamiento extremadamente difícil y con pocas posibilidades de éxito. La comparación de este artículo con el siguiente permite, además, extraer valiosas conclusiones en relación con el tratamiento de la XDR-TB.

Treatment Outcomes and Long-term Survival in Patients with Extensively Drug-resistant Tuberculosis

Doh Hyung Kim¹, Hee Jin Kim², Seung-Kyu Park^{3,4}, Suck-Jun Kong⁵, Young Sam Kim⁶, Tae-Hyung Kim⁷, Eun Kyung Kim⁸, Ki Man Lee⁹, Sung Soon Lee¹⁰, Jae Seuk Park¹, Won-Jung Koh¹¹, Chang-Hoon Lee¹², Ji Yeon Kim², and Tae Sun Shim^{4,13}

¹Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Dankook University Hospital, Cheonan, South Korea; ²Department of Epidemiology, The Korean Institute of Tuberculosis, Seoul, South Korea; ³Clinical Research Center, National Masan Hospital, Masan, South Korea; ⁴Division of Clinical Research, International Tuberculosis Research Center, Masan, South Korea; ⁵Department of Thoracic Surgery, Mokpo National Hospital, Mokpo, South Korea; ⁶Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea; ⁷Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, South Korea; ⁸Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, South Korea; ⁹Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, South Korea; ¹⁰Department of Internal Medicine, Inje University School of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, South Korea; ¹¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, South Korea; ¹²Division of HIV and TB Control, Department of Disease Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention, South Korea; ¹³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, South Korea

Rationale: The increasing worldwide incidence of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has emerged as a threat to public health and tuberculosis (TB) control. Treatment outcomes have varied among studies, and data on long-term survival are still scarce.

Objectives: To retrospectively assess the burden, clinical characteristics, treatment outcomes, and long-term survival rate of patients with XDR-TB in a cohort of patients with HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in South Korea.

Methods: Medical records were reviewed of patients newly diagnosed with or retreated for MDR-TB from 2000 to 2002. The cohort was monitored for 3 to 7 years after the initiation of treatment. Initial treatment outcomes and cumulative survival rates were analyzed, and predictors of treatment success and survival were defined.

Measurements and Main Results: Of 1,407 patients with MDR-TB 75 (5.3%) had XDR-TB at treatment initiation. The default rate was high (453/1,407; 32%), and patients with XDR-TB had lower treatment success (29.3 vs. 46.2%; $P = 0.004$) and higher all-cause (49.3 vs. 19.4%; $P < 0.001$) and TB-related disease mortality (41.3 vs. 11.8%; $P < 0.001$) than other patients with MDR-TB. The presence of XDR-TB significantly affected treatment success (odds ratio, 0.23; 95% confidence interval [CI], 0.08–0.64; $P = 0.005$), all-cause mortality (hazards ratio, 3.25; 95% CI, 1.91–5.53; $P < 0.001$), and TB-related mortality (hazards ratio, 4.45; 95% CI, 2.48–8.00; $P < 0.001$) on multivariate analyses.

Conclusions: XDR-TB occurred in a substantial proportion of patients with MDR-TB in South Korea, and was the strongest predictor of treatment outcomes and long-term survival in patients with MDR-TB. Adequate TB control policies should be implemented to prevent the further development and spread of drug resistance.

Keywords: tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; tuberculosis survival rate; treatment efficacy; South Korea

AT A GLANCE COMMENTARY

Scientific Knowledge on the Subject

Although the increasing worldwide incidence of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has emerged as a threat to public health and tuberculosis control, the results of treatment outcomes have varied among studies and the data on long-term survival of patients of XDR-TB patients are still scarce.

What This Study Adds to the Field

Our study indicated that XDR-TB was the strongest predictor of poor treatment outcomes and long-term mortality in patients with multidrug-resistant TB.

En relación directa con el anterior artículo se encuentra este otro realizado en un entorno diferente (Corea del Sur), potencialmente más desarrollado que el anterior (Perú). Este estudio se basa en datos previos, en los que un 15 % de los casos de tuberculosis en Corea del Sur estaban causados por cepas de MDR-TB, y un 1-23 % de estos aislamientos (dependiendo del estudio) eran, en realidad, cepas de XDR-TB. Este es un estudio retrospectivo, por lo que los resultados obtenidos no obedecen a un protocolo específico de intervención (como en el anterior), sino que obedecen a los diversos esquemas terapéuticos establecidos sin una directriz específica antes de que el esquema terapéutico comentado en el artículo anterior fuese publicado.

El estudio incluye un total de 1.407 pacientes con MDR-TB, de los cuales 75 eran XDR-TB. Los pacientes con XDR-TB eran de mayor edad (47,8 frente a 42,6 años de media), tenían con mayor frecuencia una historia de tratamiento antituberculoso previo con fármacos de segunda línea (35,6 % frente a 12,2 %), el porcentaje de dos o más tratamientos antituberculosos previos (47,7 % frente a 26,7 %), la existencia de enfermedad avanzada (50,7 % frente a 31,9 %) y el porcentaje de ingresados al comienzo del tratamiento (60,8 % frente a 28 %).

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con los resultados de sensibilidad *in vitro*, sin que existieran diferencias en el número de fármacos empleados con los casos de MDR-

TB, mientras que el número de fármacos potencialmente activos al comienzo del tratamiento sí que fue inferior en el caso de XDR-TB. El análisis de los resultados del tratamiento permitió demostrar que la tasa de fracasos fue mucho mayor en los pacientes con XDR-TB (16 % frente al 4 %), así como la mortalidad (26,7 % frente a 9,3 %). Es de destacar la existencia de un 32,2 % de abandonos del tratamiento, mucho mayor en los casos de XDR-TB (33,1 %) que en los de MDR-TB (16 %). Además, aunque el 21,2 % de los abandonos volvieron a reiniciar el tratamiento, sólo el 8,3 % lo terminó el mismo. El estudio multivariable demostró que el fracaso terapéutico se asociaba con un índice de masa corporal de menos de 18,5 Kg/m², la existencia de dos o más tratamientos antituberculosos previos, y la existencia de XDR-TB. El tratamiento quirúrgico, en este análisis, fue el único factor asociado a un buen pronóstico. En relación con la mortalidad, la existencia de XDR-TB fue el principal factor asociado con la misma, junto con la edad mayor de 40 años, índice de masa corporal menor de 18,5 Kg/m² y enfermedad muy avanzada.

De la comparación de este estudio y del anterior se pueden extraer conclusiones de interés especial. En el primer estudio de Perú, el establecimiento de protocolos específicos con empleo de 5 ó más fármacos y cirugía cuando fuese posible permitió obtener tasas de curación similares a las obtenidas con MDR-TB, mientras que en el segundo estudio, el empleo de protocolos similares a los desarrollados para MDR-TB dio lugar a unos resultados notablemente peores. Como primera conclusión, el empleo de protocolos específicos para XDR-TB permitiría obtener resultados notablemente mejores que si dichos protocolos no se emplean. El segundo dato de interés está en relación con la tasa de abandono, mucho mayor en el caso de Corea del Sur (33,1 %) que en Perú (6,2 %). Desde el inicio de la era antibiótica se ha considerado que el cumplimiento adecuado del tratamiento por parte del paciente es un factor clave en la curación del mismo. La elevada tasa de abandonos en Corea, junto con el excelente cumplimiento en Perú, permitiría deducir fácilmente que el cumplimiento estricto del tratamiento es un factor clave en el tratamiento de la XDR-TB, dado que es en el segundo caso donde la tasa de curaciones es más elevada.

Advanced Survey of Tuberculosis Transmission in a Complex Socioepidemiologic Scenario with a High Proportion of Cases in Immigrants

Miguel Martínez-Lirio,³ Noelia Alonso-Rodríguez,^{1,2} M. Luisa Sánchez,⁵ Marta Herranz,^{1,2} Sandra Andrés,^{1,2} Teresa Peñafiel,⁶ M. Cruz Rogado,⁴ Teresa Cabezas,⁴ Juan Martínez,³ M. Ángeles Lucerna,⁴ Manuel Rodríguez,⁷ Magdalena del Carmen Bonillo,⁵ Emilio Bouza,^{1,2} and Darío García de Viedma^{1,2}

¹Servicio de Microbiología, Hospital Gregorio Marañón, and ²CIBER Enfermedades Respiratorias CIBERES, Madrid, and ³Complejo Hospitalario Torrecárdenas, ⁴Empresa Pública Hospital de Poniente, ⁵Distrito Atención Primaria Levante-Alto Almanzora, ⁶Unidad de Tuberculosis de Poniente, ⁷Hospital La Inmaculada, and ⁸Centro Penitenciario El Acebuche, Almería, Spain

Background. An increase in the incidence of tuberculosis (TB) in immigrants has changed the socioepidemiologic scenario in Spain. It is generally assumed that TB in immigrants is the result of importation of infection, but the role of recent transmission is rarely considered. Standard contact tracing is not suitable for the survey of transmission in this complex scenario.

Methods. During the study period (2003–2006), we genotyped 356 (90.4%) of 394 isolates from patients with microbiologically confirmed TB in Almería, the province with the highest percentage of TB cases among immigrants in Spain. The epidemiologic survey of TB transmission was performed by active data collection using standardized interviews of the patients with TB and subsequent interviews of the clustered patients (who were clustered on the basis of the restriction fragment–length polymorphism types of their isolates) to identify transmission locations (supported by nominal and/or photographic recognition by the clustered patients).

Results. Of all 356 genotyped isolates, 131 (36.8%) were clustered, suggesting recent transmission. The difference between the clustering rate for immigrants (32.8%) and that for native patients (41.6%) was not statistically significant ($P = .087$); of the 45 clusters, 15 (33.3%) involved only immigrants, 17 (37.8%) involved only autochthonous patients, and 13 (28.9%) involved both immigrants and autochthonous patients. The advanced system to investigate the clustered patients succeeded in detecting links in 10 of the 12 clusters that involved >4 patients, whereas the conventional approach, based on contact tracing, could detect links in only 2 clusters.

Conclusions. Recent transmission among immigrants and transmission permeability between the immigrant and autochthonous populations were found. Epidemiologic strategies that combine universal genotyping and refined surveys of the clustered patients are needed to investigate transmission patterns in complex scenarios.

Los estudios epidemiológicos sobre tuberculosis han supuesto, desde hace varios años, la herramienta que ha permitido un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad tuberculosa, así como cambiar nuestras ideas clásicas, basadas en estudios epidemiológicos convencionales, por otras ideas más reales basadas en un conocimiento mucho más exacto de los fenómenos implicados en la transmisión de esta enfermedad. En ese sentido, la utilidad de herramientas moleculares, tales como RFLP de *IS6110* o VNTR-MIRU, ha sido esencial.

Una de las ideas preconcebidas más extendidas es la importancia de la inmigración de zonas de alta endemia tuberculosa en el mantenimiento de altas tasas de tuberculosis en diversas áreas geográficas. Esta población desarrollaría la enfermedad en el entorno nuevo como consecuencia de una reactivación de una infección adquirida en el país de origen. Asimismo, estos enfermos contagiarían la tuberculosis a la población autóctona (con tasas de enfermedad mucho menores), contribuyendo a mantener elevada la cifra de incidencia en la población global.

El presente estudio busca conocer la epidemiología real de la tuberculosis en un área geográfica que ha experimentado un importante incremento de la población inmigrante, cuyas características de movilidad, procedencia diversa, contacto con la población autóctona, etc., hacen que este entorno presente especiales particularidades.

El estudio incluye el análisis molecular de las cepas aisladas de todos los pacientes de la provincia de Almería, junto con un estudio epidemiológico convencional, que incluye la realización de 2 entrevistas y evaluación del reconocimiento de posibles contactos mediante el análisis de fotografías que son mostradas a los pacientes. En las entrevistas se recoge información no sólo de los datos del enfermo, sino también de sus hábitos socioculturales. Este estudio se basa en la aplicación del principio de los círculos

concéntricos, previamente empleado en estudios de contactos. En los casos agrupados molecularmente en *clusters* se realizó la segunda entrevista, en la que se interrogó al paciente de forma más detallada en relación a posibles asociaciones con otros pacientes incluidos en el *cluster*. Todos los datos recogidos en las entrevistas se incluyeron en una herramienta informática diseñada específicamente para el estudio (GenContacTB).

Durante el periodo de estudio (2003-2006) se identificaron 394 casos de tuberculosis demostrada microbiológicamente. La edad media de la población inmigrante (30 años) era significativamente menor que la de la población autóctona (43 años). 92 % de los casos eran tuberculosis pulmonares. La mitad de los casos se localizaban en una de las tres áreas estudiadas (Poniente). El 53,6 % de los casos fueron en población inmigrante, siendo este porcentaje similar a lo largo de los años estudiados. Un 62 % de los inmigrantes fueron africanos, siendo la nacionalidad más frecuente la marroquí (39,8 %), seguida de la rumana (15,6 %) y senegalesa (7,6 %).

Microbiológicamente, el 9,3 % de las cepas procedentes de inmigrantes no tratados eran resistentes a isoniazida, y sólo el 1 % eran MDR-TB. En la población autóctona estos valores eran de 5,1 % para isoniazida y de 3,2 % para MDR-TB. El genotipado permitió caracterizar cuatro aislamientos de la cepa Beijing (1 de Ecuador, 1 de Rusia y 2 de España).

El análisis epidemiológico molecular demostró que el 36,8 % de los casos se agrupaban en *clusters*. Al clasificarlos según procedencia, el 32,8 % de los inmigrantes y el 41,6 % de los autóctonos se agrupaban en *clusters*. Es de especial interés que el 28,9 % de los *clusters* eran mixtos, esto es, agrupaban a población tanto autóctona como inmigrante. Además, entre los *clusters* de población inmigrante, el 16 % eran multinacionales.

El estudio epidemiológico convencional demostró la existencia de lazos epidemiológicos sólo en 2 de los *clusters* con más de 4 casos, mientras que el estudio avanzado permitió establecer estos lazos en 10 de los *clusters*, incluyendo 5 de los *clusters* mixtos. Este estudio permitió establecer vías de transmisión poco frecuentes, asociadas en casos a hábitos socioculturales (consumo de alcohol o drogas, asistencia a los mismos locales públicos, etc.).

El estudio permitió demostrar que hasta un tercio aproximadamente de la tuberculosis en población inmigrante no se debió a reactivación de tuberculosis adquiridas en el país de origen, sino que obedecían a cadenas de transmisión reciente en la localización actual. Otro importante dato es la existencia de cadenas de transmisión que incluyen tanto a población inmigrante como autóctona, por lo que la posibilidad de transmisión de cepas es, en este sentido, bidireccional. En ese sentido, se demuestra además que los estudios epidemiológicos convencionales son insuficientes en ámbitos socioculturales complejos, como el estudiado, y que es necesaria una aproximación mucho más exhaustiva para conocer la realidad de la transmisión de la tuberculosis en nuestro entorno en el momento actual.