

# Epidemiología de la tuberculosis en la isla de Gran Canaria. Cuatro años de estudio poblacional mediante métodos de epidemiología convencional y por DNA fingerprinting

A Caminero, M J Pena,  
M I Campos, S Samper\*, C Martín\*

Hospital General Universitario de Gran Canaria "Dr. Negrín".

\* Área Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

En los últimos años, estudios epidemiológicos llevados a cabo mediante técnicas moleculares de RFLP, han tratado de demostrar que la transmisión reciente de la TB en la comunidad era mucho más importante de lo que se asumía previamente. Este hecho ha suscitado una controversia con lo que hasta la actualidad era aceptado en base a los resultados obtenidos mediante técnicas de epidemiología tradicional.

A todos los enfermos diagnosticados de TB –confirmados mediante aislamiento en cultivo– en la isla de Gran Canaria desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 1996 se les realizó tipado molecular mediante el estudio del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción asociados a la secuencia de inserción IS6110. Los enfermos que presentaban el mismo patrón de RFLP fueron agrupados en "cluster", realizándose una exhaustiva búsqueda de relación epidemiológica entre todos los casos incluidos en estos cluster.

En la isla de Gran Canaria se diagnosticaron mediante cultivo 216 casos de TB en 1993 –tasa de 30,3 / 100.000 habitantes–, 185 en 1994 –tasa de 25,9–, 142 en 1995 –tasa de 19,9–, y 178 en 1996 –tasa de 24,9–. En total, en los cuatro años de estudio hubo 721 aislamientos pertenecientes a otros tantos casos de TB, de los que 101 eran portadores de anticuerpos frente al VIH (14,0%). De ellos, en 131 (18,2%) no se pudo realizar la técnica de RFLP por escaso o nulo crecimiento de los cultivos. En los restantes 590 enfermos se dispuso de patrón de RFLP, aunque 24 de ellos fueron excluidos del estudio por presentar 5 o menos bandas de IS6110. El total de 566 enfermos

incluidos en el análisis final de los resultados (179 en 1993, 148 en 1994, 110 en 1995 y 129 en 1996) tenía una edad media de  $40,3 \pm 17,4$  años (rango de 1-87 años) y correspondían a 393 hombres y 173 mujeres, 88 de estos pacientes (15,5%) eran VIH.

En el estudio molecular, de las 566 cepas incluidas, 409 (72,3%) se encontraban incluidas en 77 clusters. El número y tamaño de cada uno de los cluster se expone en la Tabla 1. Destaca la existencia de un cluster de 83 pacientes, otro de 45, otro de 20 y otros dos de 16 y 15 casos cada uno. Si se admite que 1 de los enfermos de cada cluster ha sido el que ha provocado el resto de la transmisión, de los 409 enfermos asociados a cluster habría que deducir 77 casos para calcular la teórica transmisión reciente. Esto hace suponer que 332 de nuestros enfermos con TB detectados en el período 1993-1996 se produjeron por transmisión reciente, lo que supone un elevado 58,6%.

Para identificar los factores de riesgo asociados a transmisión reciente, los 409 enfermos incluidos en cluster se compararon con los 157 que no estaban en cluster. El análisis univariado de las principales características clínicas y epidemiológicas no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de enfermos asociados en cluster y los que no lo estaban. Sin embargo el análisis multivariado demostró que la localización pulmonar de la TB era el único factor de riesgo relativo asociado significativamente a pertenecer a cluster ( $p$  0,0474, Odd ratio +0,069).

Tabla 1

TAMAÑO DEL CLUSTER (Nº de pacientes)	Nº DE CLUSTERS	TOTAL Nº DE PACIENTES
2	40	80
3	14	42
4	6	24
5	4	20
6	2	12
7	2	14
8	2	16
10	1	10
12	1	12
15	1	15
16	1	16
20	1	20
45	1	45
83	1	83
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>409</b>

Entre los 409 enfermos pertenecientes a los 77 cluster se realizó una detallada búsqueda de asociación epidemiológica que pudiera justificar la transmisión reciente de la TB. Esta asociación epidemiológica se encontró sólo en 147 pacientes (35,9%), mientras que en los restantes 262 no pudo demostrarse ninguna relación, a pesar de pertenecer a algún cluster. Tampoco se encontró relación epidemiológica entre todos los enfermos que tenían patrón único de RFLP.

El cluster de mayor tamaño encontrado en nuestro trabajo englobaba a 83 enfermos con el mismo patrón de RFLP (15 bandas de IS6110), 13 encontrados en 1993, 15 en 1994, 20 en 1995 y 35 en 1996. Se pudo demostrar relación epidemiológica entre el 73,5% de estos enfermos. El segundo cluster en importancia englobaba a 45 pacientes con el mismo patrón de RFLP (7 bandas de IS6110), 7 encontrados en 1993, 9 en 1994, 13 en 1995 y 16 en 1996. Se pudo demostrar relación epidemiológica en el 68,9% de estos enfermos. Por su parte, el tercer cluster incluía a 20 pacientes con el mismo patrón de RFLP (10 bandas de IS6110), 10 encontrados en 1993, 4 en 1994, 2 en 1995 y 4 en 1996. Se pudo demostrar relación epidemiológica sólo en el 50% de estos enfermos, y era un cluster que se localizaba fundamentalmente en la ciudad de Gáldar, en la costa norte de Gran Canaria, y en la ciudad de Las Palmas. Respecto a los 2 clusters que

incluían a 16 y 15 enfermos respectivamente, en el primero no se pudo demostrar relación epidemiológica en ninguno de los enfermos y en el segundo se encontró relación epidemiológica en el 13,3% de los enfermos.

De los 566 enfermos incluidos en el estudio, sólo 107 (18,9%) referían haber tenido contacto con pacientes con TB. De ellos, 77 (72%) pertenecían a alguno de los 77 cluster del estudio. 13 pertenecían al cluster de 83, 15 al de 45, 4 al de 20, 4 al de 16 y 2 al de 15. Para determinar más exhaustivamente la relación entre las características de los enfermos y la exactitud del estudio convencional de contactos, se realizó un estudio de los 40 cluster que tenían sólo 2 enfermos. Sólo en 3 de ellos (7,5%) se encontró relación epidemiológica con contacto íntimo del enfermo origen del cluster.

De los datos obtenidos en el presente estudio se puede concluir que la transmisión reciente en nuestra comunidad es elevada –fallo de algunas medidas de control–, aunque quizás no tan elevada como los datos aportados por la técnica del RFLP, ya que es evidente que existen en nuestra comunidad cepas de *M. tuberculosis* altamente prevalentes y virulentas. La localización de estas cepas da un valor añadido a los estudios de epidemiología molecular porque permite poder actuar sobre ellas. Los datos obtenidos en el presente estudio poblacional pueden ayudar a obtener el auténtico valor de las técnicas de epidemiología convencional y de los métodos moleculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 406-9.
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: 1703-9.
3. 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: 1710-6.
4. Bauer J, Yang Z, Poulsen L, Anderson A. Results from 5 years of nationwide DNA fingerprinting

- of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in a country with a low incidence of *M. tuberculosis* infection. J Clin Microbiol 1998; 36: 305-8.
5. Yang ZH, Haas PEW, Wachmann CH, van Soolingen D, van Embden JDA, Andersen AB. Molecular epidemiology of tuberculosis in Denmark in 1992. J Clin Microbiol 1995; 33: 2077-81.
  6. Hermans PWM, Messadi F, Guebrexabher H, van Soolingen D, Haas PEW, Heersma H, et al. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia, and the Netherlands: Usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. J Infect Dis 1995; 171: 1504-13.
  7. Godfrey-Faussett P, and Stoker NG. Aspects of tuberculosis in Africa. 3. Genetic fingerprinting for clues to the pathogenesis of tuberculosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 472-5.
  8. Chaves F. Contribución de las técnicas moleculares al estudio de la transmisión de la tuberculosis. Rev Clin Esp 1998; 198: 530-6.
  9. Iglesias MJ. Epidemiología molecular de la tuberculosis en Zaragoza 1993-1995. Universidad de Zaragoza. Tesis Doctoral. 1998.
  10. Van Soolingen D, Hermans PWM. Epidemiology of tuberculosis by DNA fingerprinting. Eur Respir J 1995; 8 (Suppl 20): 649s-56s.