

MESA: Estudios convencionales de contactos y de epidemiología molecular

Moderadores: **Miguel Santín.** *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
M. Teresa Tórtola. *Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Exprimiendo al máximo el análisis genómico con fines epidemiológicos: cada SNP cuenta

Darío García de Viedma

Servicio de Microbiología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

A pesar de los grandes avances en el conocimiento más preciso de las dinámicas de transmisión de la TB aportados por el análisis genómico de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), aún nos enfrentamos a retos adicionales, cuando pretendemos aplicar estas estrategias de epidemiología genómica en poblaciones complejas, aquellas con un porcentaje elevado de población migrante en condiciones de vulnerabilidad.

Almería es un claro ejemplo de esta complejidad, donde confluyen:

- Transmisiones recientes tras la llegada al territorio, que implican generalmente a casos de diferentes nacionalidades e incluso a casos autóctonos y migrantes en las mismas cadenas de transmisión.
- Importaciones de exposiciones en los países de origen.
- Reactivaciones derivadas de exposiciones en el pasado, en contextos en los que se hizo un insuficiente control en el manejo de contactos.
- Exposiciones a lo largo del periplo migratorio.

Esta complejidad requiere dar el paso a un análisis genómico más refinado, que garantice una máxima discriminación entre las cepas de los casos implicados en un mismo clúster, para poder interpretar la cronología de la transmisión y las relaciones más probables entre los casos. Además, un análisis evolutivo de los datos genómicos de los casos en clúster nos permite proponer las causas más probables que expliquen el crecimiento de estos clústeres, diferenciando entre clústeres que crecen bien por reactivaciones, o bien por transmisión activa reciente.

A estas necesidades de análisis refinado, se añade el objetivo de avanzar en la velocidad en la que podemos ofrecer los

resultados genómicos, para poder reorientar la investigación epidemiológica en función de los mismo. Para ello hemos pasado a aplicar los nuevos sistemas de secuenciación en nanoporos, más rápidos y flexibles, que nos permiten acelerar la identificación y caracterización de los casos en clúster, incluso secuenciando directamente sobre muestra respiratoria¹. La ventaja adicional de estos sistemas de secuenciación en nanoporos es la generación de lecturas largas, que permiten analizar regiones del genoma de MTB que no son explotables por los sistemas convencionales de lecturas cortas. Este análisis nos aporta una capacidad de discriminación adicional para diferenciar entre cepas que son indistinguibles para la secuenciación convencional, generalmente implicadas en cadenas de transmisión activas recientes, en la que los casos se encuentran a 0 SNPs entre ellos. Esto nos permite redefinir el orden de las cadenas de transmisión y precisar la relación entre los casos de un mismo evento de transmisión².

No solo debemos progresar en las citadas mejoras analíticas, sino que es necesario asimismo avanzar en refinamientos estratégicos. Presentaremos un ejemplo de vigilancia avanzada de la transmisión de TB en la que a los avances analíticos mencionados añadimos un avance estratégico, el análisis de cepas de modo integrado entre Madrid y Almería. Esto nos permitió diseccionar un clúster de 13 casos de 5 nacionalidades diferentes y autóctonos, caracterizado por la convergencia de:

- Transmisión interterritorial debido a la movilidad de casos migrantes.
- Superpropagación debido a un caso de TB avanzada resultante de un retraso diagnóstico prolongado.

- Exposiciones adicionales en reuniones sociales masivas. La comprensión final de este evento de transmisión solo fue posible tras la integración de datos de secuenciación obtenidos de diferentes poblaciones, el refinamiento de entrevistas con pacientes para cubrir las redes sociales tanto en las poblaciones de diagnóstico como de exposición y el diseño de ensayos de laboratorio personalizados para acelerar la identificación de nuevos casos basados en la secuenciación dirigida de SNPs marcadores de la cepa implicada.

Este estudio puede servir como ilustración de los esfuerzos integradores y las mejoras estratégicas, metodológicas y analíticas simultáneas que se requieren para abordar los numerosos desafíos que surgen al perseguir una vigilancia optimizada de

la transmisión de la TB en nuestro escenario epidemiológico actual, cada vez más complejo.

Bibliografía

1. Saleeb SM, Marcos-Abellán A, Fernández MTC, Vallejo-Godoy S, Martínez-Lirola M, Ramírez GB, Herranz-Martín M, *et al.* Direct nanopore sequencing of *M. tuberculosis* on sputa and rescue of suboptimal results to enhance transmission surveillance. *bioRxiv*. 25:2025.09.23.678181. doi: 10.1101/2025.09.23.678181. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41040363/>
2. Buenestado-Serrano S, Vallejo-Godoy S, Escabias Machuca F, Barroso P, Martínez-Lirola M, Cabezas T, *et al.* Redefinition of transmission clusters by accessing to additional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* through long-read sequencing. *Pathog Glob Health*. 2025;1-11. doi:10.1080/20477724.2025.2555926.

Infección tuberculosa latente: evolución del uso de QuantiFERON y del perfil basal de IFN- γ , 2010-2023

Patricia Comella

Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Patricia Comella

E-mail: patricia.comella@gmail.com

Introducción

La infección tuberculosa latente (ITL) se define por inmunorreactividad frente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin enfermedad activa¹. Más allá del diagnóstico, la ITL puede acompañarse de inflamación sistémica de bajo grado con posible impacto cardiovascular (CV)². En este trabajo describimos, en práctica clínica real (2010-2023), las tendencias de uso y la positividad del QuantiFERON-TB Gold (QFT) y exploramos el IFN- γ del tubo Nil como marcador indirecto de activación inflamatoria basal. Este análisis sienta bases para valorar su utilidad pronóstica (eventos CV y progresión a TB) en fases posteriores.

Métodos

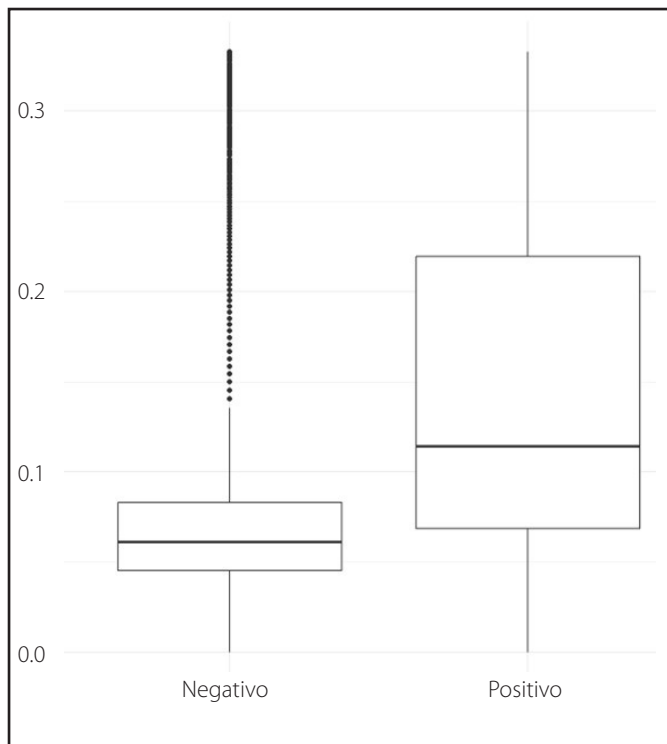
Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que incluyó todas las determinaciones de QFT realizadas en adultos (≥ 18 años) en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

entre 2010 y 2023. Aplicamos una depuración secuencial en tres cohortes: Fase 1 (todas las determinaciones válidas), Fase 2 (con cuantificación de IFN- γ) y Fase 3 (por paciente único, reteniendo el primer resultado por número de historia clínica). Analizamos variables temporales (año, periodo, mes), demográficas (sexo, edad), clínico-asistenciales (servicio solicitante) e inmunológicas (resultado y concentraciones de IFN- γ por tubo). Para comparaciones empleamos pruebas no paramétricas y χ^2 /Fisher; las distribuciones de IFN- γ se estabilizaron con Yeo-Johnson. Los datos se pseudoanonimizaron; el CEIm aprobó el estudio (PR(AG)552/2024) con exención de consentimiento informado.

Resultados

La Fase 1 incluyó 35.602 determinaciones válidas; la Fase 2, 16.018 con cuantificación; y la Fase 3, 14.342 personas. En esta última, la positividad global del QFT fue del 19,3% (2.775/14.342).

Figura 1. Distribución de IFN- γ en el tubo Nil (IU/mL) según el resultado cualitativo del QFT (negativo vs. positivo).



El uso del QFT aumentó de forma sostenida: 6,9% de las pruebas en 2010-2014 ($n = 2.453$), 36,9% en 2015-2019 ($n = 13.136$) y 56,2% en 2020-2023 ($n = 20.013$). Por año, el volumen pasó de 185 (2010) a 5.616 (2023), con picos en 2019 y 2023; se observó una caída en 2020 y un repunte en 2021, seguido de estabilización³. Se observó estacionalidad con mínimos en enero, abril y agosto, y máximos en mayo, octubre y noviembre. Los hombres representaron el 51,8% de la cohorte y la edad media global fue 48,4 años. El IFN- γ del tubo Nil presentó una mediana de 0,1 IU/mL (media 0,2) y fue sistemáticamente mayor en QFT positivos (0,5 vs. 0,1; $p < 0,001$). En positivos, el Nil se correlacionó débilmente en sentido positivo con TB1 y TB2 ($R = 0,22$); mientras que en los negativos la asociación fue inversa ($R = -0,33$ y $-0,43$). Se observaron gradientes suaves por edad y sexo, con valores de Nil algo mayores en edades avanzadas y en hombres. Este

resumen presenta los hallazgos principales; la presentación profundizará en la evolución temporal y la distribución por servicios del QFT en nuestro centro.

Discusión

Entre 2010 y 2023, el uso del QFT se extendió y se diversificó; en paralelo, la positividad descendió, lo que sugiere una adopción más preventiva del cribado. La mayor positividad en hombres y su incremento con la edad replican tendencias conocidas y podrían reflejar exposición acumulada y perfiles de comorbilidad⁴. En el plano inmunológico, el Nil (más alto en positivos y con correlaciones concordantes con la reactividad específica) emerge como candidato razonable a marcador indirecto de inflamación de bajo grado⁵. Nuestro estudio se apoya en una gran muestra, catorce años de observación y una depuración reproducible (análisis por determinación y por paciente); no obstante, el diseño retrospectivo unicéntrico, el posible sesgo de selección por servicio, la heterogeneidad analítica (QFT-GIT/QFT-Plus) y falta de covariables clínicas/sociales en esta fase condicionan la interpretación. Como siguiente paso, enlazaremos la cohorte con historias clínicas y registros (eventos CV, TB incidente, factores de riesgo) y construiremos modelos multivariantes ajustados por edad, sexo y servicio, incorporando comorbilidades e inmunosupresión, para evaluar si el Nil, solo o combinado, aporta valor pronóstico para eventos CV y progresión a TB.

Bibliografía

1. Arias-Guillén M, Escalante P, Palacios Gutiérrez JJ. New Perspectives in Latent Tuberculosis Infection. *Arch. Bronconeumol.* 2020;56(2):74-75.
2. Huaman MA, Ticona E, Miranda G, Kryscio RJ, Mugruza R, Aranda E, et al. The Relationship Between Latent Tuberculosis Infection and Acute Myocardial Infarction. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(9):e3384-e3390.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. WHO, Geneva, 2024.
4. Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Tuberculosis, Gender and Human Rights: Technical Brief. The Global Fund, Geneva, 2020.
5. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS.* 2016;30(10):1495-509. doi: 10.1097/QAD.0000000000001109

Filogenética y filodinámica en los estudios de brotes de tuberculosis en animales

Bernat Pérez de Val¹, Laetitia Canini²

¹Unitat mixta d'Investigació IRTA-UAB en Sanitat Animal. IRTA, Programa de Sanitat Animal. Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra. ²EPIMIM, Laboratoire de Santé Animale. Anses. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Maisons-Alfort.

Correspondencia:

Bernat Pérez de Val

E-mail: bernat.perez@irta.cat

La epidemiología genómica está representando un salto cualitativo en los estudios de brotes de tuberculosis (TB), tanto en humanos como en animales. Los datos de secuenciación de genoma completo de los aislados del complejo *Mycobacterium tuberculosis* permiten rastrear las posibles cadenas de transmisión que han tenido lugar en un brote y comprender mejor su origen¹, su propagación y persistencia², así como la posible transmisión entre diferentes especies, incluyendo casos de transmisión zoonótica³. En particular, la filodinámica es un campo interdisciplinario que utiliza metodologías para combinar filogenética y epidemiología para estudiar cómo evolucionan y se propagan los patógenos a lo largo del tiempo⁴. En el caso de la TB, nos permite investigar el posible origen y eventos de transmisión de los brotes.

Aplicación de la filodinámica en un estudio de brote

Recientemente, el análisis filodinámico se ha aplicado para estudiar un brote de *M. bovis* detectado en 2017 en ganado bovino y en fauna silvestre en el Pirineo de Catalunya, que ha persistido hasta la fecha (2025). Las secuencias de genoma completo de 65 de aislados de *M. bovis* del brote, 35 de bovinos y 30 de jabalíes fueron analizadas utilizando un modelo evolutivo bayesiano con el programa BEAST2 (*Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Trees* 2; <https://www.beast2.org/>). Para estimar las tasas de transición entre ganado y fauna silvestre, empleamos un modelo coalescente estructurado utilizando el paquete MASCOT (*Marginal Approximation of the Structured Coalescent*). Se seleccionó un modelo de sustitución de nucleótidos de Kimura 80 (que diferencia las probabilidades de transiciones y transversiones) y un reloj molecular relajado no correlacionado con distribución log-normal. Se infirieron un total de 9004 árboles, de los cuales se representan conjuntamente los primeros 500, así como un árbol consenso en la Figura 1, identificándose la evolución de las cepas en tres clados.

Los resultados estimaron que habrían transcurrido 22 años (IQR: 13-45) entre el aislado más reciente y el ancestro común de todas las cepas, situando su potencial origen en noviembre de 2002, 15 años antes de la detección del brote (2017), pero siendo esta fecha consistente con otro brote detectado en 2004 causado por el mismo espigotipo de *M. bovis* (SB1337) en la misma área⁵. Dentro de cada clado, el ancestro común se situaría entre 2015-2016, en este caso solamente uno o dos antes de la detección del brote en 2017.

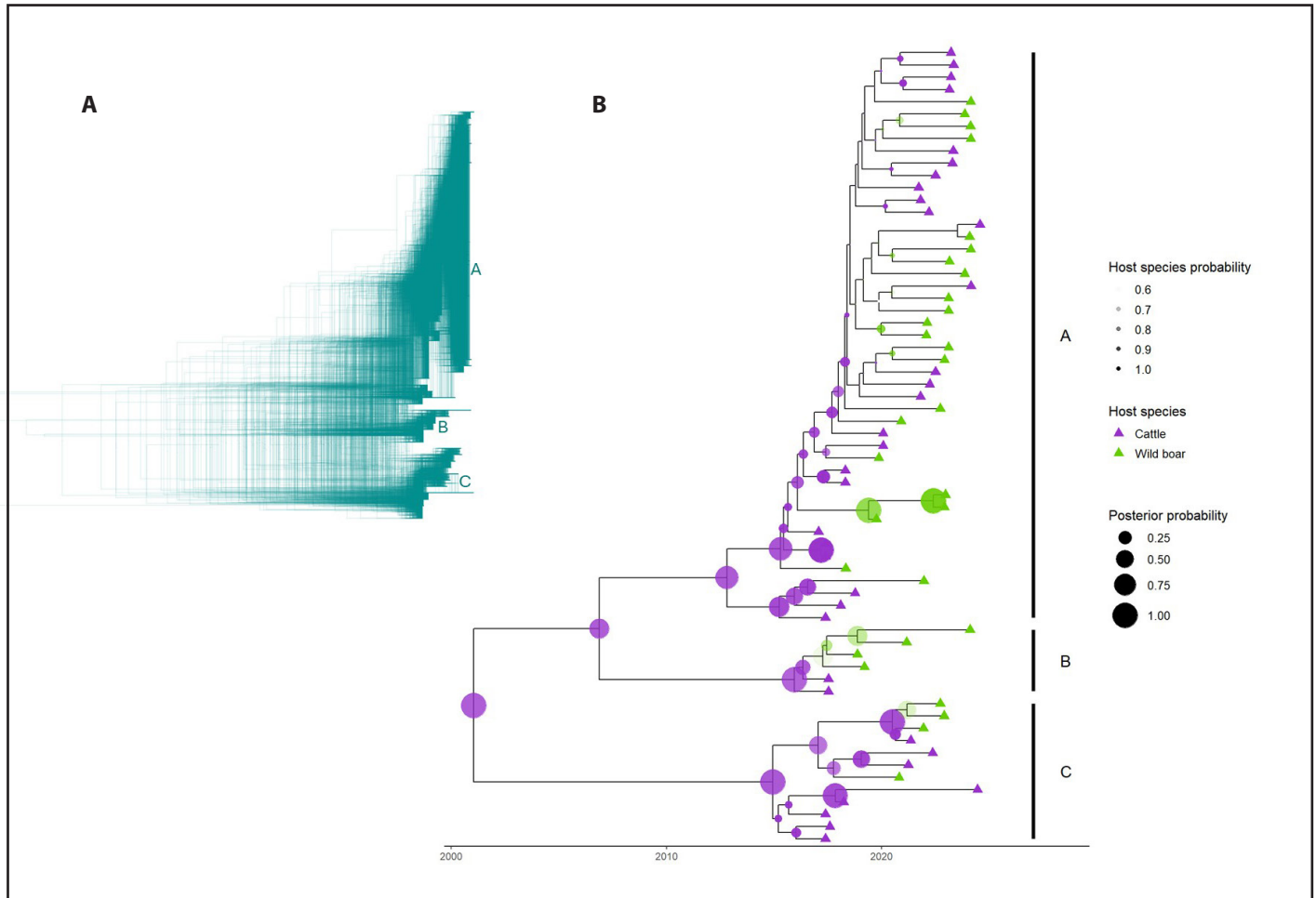
También cabe destacar que el modelo identificó que la circulación de *M. bovis* se habría producido mayoritariamente entre el ganado bovino, pero que las migraciones bovino-jabalí habrían incrementado en años recientes, con una mediana de 110 transiciones entre ambos hospedadores distribuidas de forma bastante pareja: 60 (IQR: 24-232) de bovino a jabalí y 50 (IQR: 16-229) de jabalí a bovino, sugiriendo múltiples eventos de transmisión entre especies. No obstante, la probabilidad de que el ancestro común estuviera hospedado en el bovino es 0,68, frente a 0,32 en el jabalí, mientras que la probabilidad del bovino como hospedador del ancestro común de cada clado ascendería a $\geq 0,90$ (los ancestros comunes global y de cada clado se representan en el árbol consenso de la Figura 1B).

En conjunto, los resultados indican que, aunque el origen más probable del brote detectado en 2017 se encuentra en el ganado bovino, es imprescindible reducir las interacciones entre ganado doméstico y fauna silvestre implementando mejoras en la bioseguridad de las granjas y los pastos, así como incrementar la presión diagnóstica en rebaños y la vigilancia de la TB en la fauna silvestre en zonas de mayor riesgo epidemiológico.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació de la Generalitat Catalunya y el proyecto INNOTUB II/EFA115/04 del Programa Interreg POCTEFA 2021-2027 de la Comisión Europea.

Figura 1. Análisis filodinámico de brote con BEAST2. 1A. Árbol de densidad de 500 árboles representados conjuntamente. Los tonos más oscuros indican mayor número de árboles con topología similar, agrupados en tres clados (A–C); 1B. Árbol de consenso de máxima credibilidad de clado. Las secuencias conocidas se representan mediante triángulos y la probabilidad de que un nodo ancestral común esté representado por un hospedador determinado se indica con círculos (cuando la probabilidad a posterior (PP) > 0,90). Bovino: púrpura; jabalí: verde. En la parte inferior se muestra el eje temporal (2000–2024).



Bibliografía

1. Price-Carter M, *et al.* Whole genome sequencing for determining the source of *Mycobacterium bovis* infections in livestock herds and wildlife in New Zealand. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5:272. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2018.00272>
2. Trewby H, *et al.* Use of bacterial whole-genome sequencing to investigate local persistence and spread in bovine tuberculosis. *Epidemics*. 2016;14, 26–35. <https://doi.org/10.1016/J.EPIDEM.2015.08.003>
3. Pérez de Val B, *et al.* Zoonotic tuberculosis in Catalonia, Spain: Phylogenetic insights into *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* transmission at the human-livestock interface. *One Health*. 2025;20:100993. <https://doi.org/10.1016/J.ONEHLT.2025.100993>
4. Duault H, *et al.* Methods combining genomic and epidemiological data in the reconstruction of transmission trees: A Systematic Review. *Pathogens*. 2022;11(2):252. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS11020252/S1>
5. Pérez de Val, *et al.* Contribución de la secuenciación masiva en la investigación de brotes de tuberculosis animal. *Enfermedades Emergentes*. 2023;22(3):222-4.

Xpatial-TB: evaluación de una intervención que combinó la búsqueda activa de casos de tuberculosis con la introducción del Xpert Ultra como primera herramienta diagnóstica

Belén Saavedra

Wellcome Sanger Institute, Cambridge, UK.

Correspondencia:

Belén Saavedra

E-mail: belen.saavedra@manhica.net

El diagnóstico precoz de la tuberculosis (TB) es esencial para controlar la enfermedad: permite iniciar el tratamiento antes, reducir la transmisión y mejorar las posibilidades de curación¹. El estudio Xpatial-TB fue diseñado como una innovadora estrategia de búsqueda activa de casos basada en los resultados semicuantitativos de test diagnóstico Xpert Ultra (Cepheid) y en criterios espaciales, en un distrito semirural del sur de Mozambique.

Entre enero y diciembre de 2018 se invitó a participar a todos los nuevos casos de TB detectados por el Programa Nacional (casos índice) y sus contactos domiciliarios. Además, se incluyeron contactos comunitarios seleccionados según la carga bacteriana del caso índice y la densidad de población de su zona. Las personas con síntomas respiratorios o que vivían con VIH, independientemente de los síntomas, entregaron una muestra de esputo para análisis en el laboratorio.

El efecto de la intervención se evaluó mediante:

- La revisión de la cascada de atención de TB y la descripción de indicadores de proceso (número de participantes examinados, número de participantes incluidos en el estudio, número de participantes que proporcionaron muestra y número de pacientes diagnosticados).
- El cálculo del número necesario de personas a examinar para detectar un caso de TB.
- La realización de análisis de series temporales con y sin control (CITS/ITS) sobre las notificaciones trimestrales agregadas de TB.

Se incluyeron 1.010 casos índice, de los cuales el 37,1% fueron confirmados en laboratorio, y se examinaron 3.165 contactos domiciliarios y 4.730 comunitarios. La intervención permitió detectar 89 casos adicionales de TB (52,8% confirmados), lo que representó un incremento global del 8,2% en todos los tipos de TB detectados en 2018. La proporción final de casos bacteriológicamente confirmados durante el período de intervención fue del 38,3% (422/1.103). Según el modelo ITS, se estimó una

diferencia de 5,33 casos bacteriológicamente confirmados por cada 100.000 habitantes entre el período previo a la intervención y el período de intervención. Aunque el análisis comparativo con distritos vecinos no mostró diferencias estadísticamente significativas, la estrategia benefició especialmente a la población pediátrica, y la búsqueda en contactos domiciliarios se mostró eficaz para detectar casos en fases iniciales de la enfermedad. Los resultados “trace positive” de Xpert Ultra se confirmaron con mayor frecuencia entre los casos detectados activamente (51,1%) que entre los diagnosticados por vías rutinarias (13,7%). Para identificar un nuevo caso fue necesario examinar 55 contactos domiciliarios o 153 comunitarios.

También se estudiaron los vínculos epidemiológicos y genómicos entre los casos índice y derivados de la búsqueda activa. De los 47 casos confirmados microbiológicamente, solo 16 (28,1%) crecieron en cultivo. Entre ellos, se consiguieron cepas de 7 muestras pareadas índice–contacto. Los resultados revelaron que solo uno de los siete pares presentaba una relación genética directa. Los demás contactos no se encontraban en clúster de transmisión con su correspondiente caso índice.

Estos resultados demuestran que la estrategia de búsqueda activa de casos combinada con diagnósticos moleculares rápidos mejora la detección precoz de TB y puede reducir la transmisión, especialmente en niños y poblaciones vulnerables. También resaltan la necesidad de fortalecer las intervenciones comunitarias, la vigilancia genómica y las políticas de salud pública en entornos de alta carga.

Bibliografía

1. Sismanidis C, Glaziou P, Bloss E, van Hest R, Fatima R, Binh Hoa N, *et al.* Programme GT. Understanding and addressing the tuberculosis case detection gap: national inventory studies to improve estimates of incidence and strengthen surveillance. 2016. Disponible en: <https://www.tballiance.org/news/research-papers>