

MESA: ¿HACIA LA ELIMINACIÓN DE LA TUBERCULOSIS?

Moderadores: **M^a Teresa Tórtola.** *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Javier García Pérez. *Hospital de la Princesa. Madrid.*

Looking Beyond our Borders: Facilitating TB Elimination in the United States through Targeted Investment in Global TB Control

Margarita E. Villarino

MD MPH, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta.

Correspondence:

Margarita E. Villarino

E-mail: mev1@cdc.gov

Tuberculosis in the United States: A Concentration of the epidemic among the foreign-born

- In 2014, the United States marked the twenty-second consecutive year of declining TB incidence.
- TB incidence has fallen 63% among U.S.-born individuals since 2000, the decline among foreign-born individuals has lagged far behind.
- The TB incidence rate among foreign-born (FB) persons in the U.S. is 12 times higher than the rate among U.S.-born persons.
- In 2013, 64% of new TB cases and 91% of MDR TB cases in the US occurred among FB persons.

Elimination of TB from the U.S. is not possible with current approaches

- The burden of TB in the U.S. is expected to plateau, with TB being virtually eliminated among U.S.-born individuals but not among foreign-born persons.
- This is because of the large burden of LTBI among FB persons, which serves as a reservoir for later disease.
- Also because a large proportion of entrants to the U.S. (not immigrants nor refugees) do not receive overseas TB screening and treatment.
- For example, students and visitors who comprise 60% of TB cases among FB individuals within the 1st year of entry are not screened.

- Even among those who are screened, latent tuberculosis infection (LTBI) testing and treatment is not done.

For the U.S., addressing this challenge requires improving TB control globally

- By direct investment in TB control in some countries.
- And through building the evidence base for accelerating the decline in incidence in others.

The benefits of improving TB control globally

- Results in decreased transmission.
- Yields decreased LTBI prevalence and decreased risk of TB in the U.S.
- Provides direct humanitarian benefit in countries the U.S. targets to invest directly.

What is necessary in addition to investing in strengthening TB control programs in moderate and high-burden countries?

- Expanded immigration screening, that is, finding and treating LTBI among U.S.-bound migrants, because it has been shown that it yields greater long-term benefits than pre-immigration screening and treatment alone.
- Continued efforts to conduct strategic research with the objective of learning what can accelerate progress for both domestic and global TB control.

US Government (USG) Support for Global TB Control

- The USG provides bilateral support for TB control to partner governments through:
 - Appropriations to USAID to support international TB control (FY2013: \$236M) and
 - The President’s Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) for activities addressing only HIV-associated TB (FY2013: \$151M).
 - The Global Fund to Fight AIDS, TB, and Malaria (GFATM) (FY2013: approximately \$135M).
- The CDC provides support to state and local TB control programs in the U.S., conducts national surveillance activities, and funds two research consortia to develop new tools and approaches for TB control (FY2013: \$140 million).

Limitations of the USG Support for Global TB Control

- Often exclude or provide limited funding to countries that contribute the greatest proportion of foreign-born TB cases in the United States and countries with a high burden of MDR TB (for example, Mexico).
- PEPFAR- TB/HIV activities represent <3% of the annual budget and cannot be used for TB and MDR TB among HIV-negative individuals.
- The utilization of GFATM funds are often not aligned with USG/CDC’s goals and priorities for global TB control.

Ways in which CDC is a leader in strengthening local capacities for TB control

- Through comprehensive technical assistance to build sustainable health systems:
 - TB control principles, such as surveillance and impact measurement, infection control, case-finding and diagnostics, management of HIV-associated TB, drug-resistant TB, and childhood TB, development of quality-assured laboratory

networks and development of standardized impact measurements.

- Using evidence-based targeted interventions and translating research findings to strengthen policy and practice:
 - Conducting programmatically relevant clinical and operational research to adapt existing tools and develop new ones for TB control in resource-limited settings. Operational research is critical to successfully adapt new tools and programmatic approaches to local realities.
- Ministries of Health are CDC’s natural partners.
- Ideally CDC would have dedicated funding and staff in-country to achieve the greatest impact on TB control in high-burden countries.

Limitations of CDC’s Global TB work

- Less than 1% of USG aid for global TB control is dedicated to the comprehensive technical support for TB prevention and control that can be given by CDC.
- The majority of CDC’s funding for international work (75%) originates from other agencies, thus CDC’s TB work is driven by the mandates, priorities, and funding restrictions of these agencies.
- External funding is often project-specific with a narrow geographic and technical focus, driving mission sprawl (individual projects in 35 countries) while limiting CDC’s potential impact on TB control in high priority countries.

Conclusions

TB elimination in the United States is not possible without also addressing TB beyond our borders. Strengthened and expanded screening efforts to address TB among the foreign-born are needed to have a sustainable impact on TB morbidity and mortality in the US. These efforts should be paired with greater CDC engagement in global TB control through strategic investment in technical assistance, capacity building, and research to accelerate global progress against TB.

Estrategia “End TB” de la OMS

Ernesto Jaramillo

World Health Organization. Ginebra.

Correspondencia:

Ernesto Jaramillo

E-mail: ernestojaramillo@hotmail.com

Entre 2000 y 2013 de 37 millones de vidas se han salvado a través del acceso al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis eficaz (TB). A nivel mundial, se ha observado una disminución del 45% en la mortalidad por tuberculosis y la disminución del 41% en la prevalencia de la tuberculosis desde 1990. A pesar de los avances reportados por los países de la disminución anual de la incidencia mundial es de alrededor de 2%, insuficiente para acabar con la tuberculosis como problema de salud pública y para eliminar la enfermedad en esta generación. Los principales retos para acelerar aún más la reducción y eventual eliminación de la tuberculosis como causa de morbilidad, la mortalidad y el sufrimiento incluyen los sistemas de salud débiles y la pobreza en las comunidades y países más afectados. Estos desafíos se agravan aún más, pero las herramientas obsoletas actuales para la prevención y el tratamiento.

La nueva estrategia de la OMS Fin TB tiene por objeto hacer frente a estos desafíos mediante el establecimiento de objetivos ambiciosos de reducción del 95% en la mortalidad de tuberculosis y el 90% en la incidencia de la tuberculosis en 2035. La estrategia consta de tres pilares: la atención 1) integrada centrada en el paciente y la prevención, 2) políticas audaces y los sistemas de apoyo y 3) intensificaron la investigación y la innovación. Asegurar que la implementación de las acciones propuestas en estos pilares contribuyen a alcanzar los objetivos fijados requiere mayor compromiso político de todos los actores políticos responsables de alejarse de un enfoque de edad estrictamente centrado en el tratamiento de la enfermedad, que abarca la prevención a través de herramientas médicas y sociales.

La acreditación de Unidades de Tuberculosis de la SEPAR

José María García García

Miembro del Comité Evaluador del proceso de acreditación de Unidades de Tuberculosis de SEPAR. UGC Neumología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

Correspondencia:

José María García García

E-mail: josemaria.garciag@sespa.es

La Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha aprobado en Junio de 2015 el Reglamento para la acreditación de Unidades de Tuberculosis.

Justificación del proceso de acreditación

En España datos publicados por el Instituto Carlos III en 2014 y referidos al año 2013, y relacionados con la incidencia de

tuberculosis (TB) refieren notificaron de 5.535 casos (11,88 casos por 100.000 habitantes). Existe una subnotificación importante de casos, (18 % en un estudio reciente de SEPAR) por lo que la incidencia real es mayor y superior a la de los países europeos de nuestro entorno que es menor de 10 casos por 100.000 habitantes. La mortalidad por TB, con 350 fallecimientos en la serie descrita en España de 2013, correspondería a un 6%. Es conocido

además que el declive de la incidencia de la TB se ha atenuado en los últimos años, entre otras causas por el aumento de casos en población inmigrante (30% de los casos en España ocurren en población inmigrante).

La TB es por lo tanto una enfermedad importante en cuanto a incidencia, morbilidad y mortalidad lo que justifica que SEPAR favorezca la acreditación de Unidades de Tuberculosis dedicadas a su prevención, tratamiento y seguimiento. Si bien el número de casos ha descendido notablemente, la enfermedad sigue teniendo importancia clínica, su manejo muchas veces no es fácil y se ha complicado con la presencia de formas de la enfermedad resistente a los medicamentos más eficaces. Esto hace necesario el contar con unidades básicas, pero también con expertos y unidades especializadas que pueden aconsejar y dirigir tratamientos complejos. Por otro lado, el estudio de contactos es fundamental por las implicaciones sociales y médicas que tiene; este estudio se hace de forma muy irregular y dispersa en muchas zonas de España. La enfermedad por otro lado implica a muchos profesionales, especialmente microbiólogos, especialistas en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, médicos de Atención Primaria, personal de enfermería, por lo que sería conveniente que existan grupos multidisciplinarios. Por lo tanto la creación de Unidades de Tuberculosis, funcionales, en el sentido de agrupar especialidades, profesionales y entidades que están implicadas en el manejo de esta enfermedad, está totalmente justificada.

Niveles de acreditación

Nivel 1. Unidad especializada de alta complejidad

Deben estar dotadas de suficientes recursos materiales y humanos (establecidos como requisitos por la Comisión de Acreditación de Unidades de Tuberculosis), un organigrama de funcionamiento estable y multidisciplinar, y capacidad para realizar cualquier tipo de actividad asistencial, docente o investigadora relacionada con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB. Facilitará la consulta y derivación de pacientes desde las unidades de menor nivel.

Nivel 2. Unidad especializada

De menor complejidad que la anterior, deberá disponer de un mínimo de recursos humanos y materiales propios que garanticen una atención especializada. Deben llevar a cabo actividad asistencial, docente e investigadora en los aspectos relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. Debe mantener una relación fluida con unidades de mayor complejidad para consulta y derivación de pacientes más complejos.

Nivel 3. Unidad básica

Se trata de la estructura básica (por ejemplo una consulta monográfica) dirigida preferentemente por un especialista de Neumología que dedica gran tiempo de su trabajo a la TB, aunque no necesariamente con exclusividad, destacando por esa labor específica en su centro. Debe mantener una relación fluida con unidades de mayor complejidad para consulta y derivación de pacientes más complejos.

Líneas y objetivos estratégicos de las Unidades de Tuberculosis

Línea 1. Actividad asistencial

Las Unidades deberán cumplir criterios relacionados con el manejo diario de los pacientes, con tres grupos de indicadores (clínicos, microbiológicos y estudio de contactos).

En primer lugar criterios relacionados con el tratamiento de los pacientes. Es importante que la Unidad atienda un número mínimo de pacientes que, dado que la incidencia de la TB ha ido disminuyendo, no se considera que deba ser elevado. Estos pacientes precisan de un control de seguimiento y finalización del tratamiento; las Unidades han de conocer la evolución y han de tener la clasificación final de los pacientes. También se realizarán Declaraciones Obligatorias de la enfermedad que por su carácter intrínseco deben ser realizadas en el 100% de los casos.

En segundo lugar criterios microbiológicos, siendo imprescindible a todos los niveles la realización de baciloscopias, cultivos, identificación de *M. tuberculosis* y realización de antibiograma a fármacos de primera línea. Es de destacar que lo que se pide para la acreditación a cualquier nivel es que la Unidad utilice y disponga de determinados recursos lo que no implica necesariamente que dichos recursos estén en la propia Unidad, puesto que pueden estar compartidos con otro tipo de Unidades (es decir puede tener un laboratorio de Microbiología de referencia en su región que le realiza determinadas técnicas, que la Unidad utiliza en la práctica clínica).

En tercer lugar y en relación con el estudio de contactos de pacientes con TB, el documento apuesta por la implicación de estas Unidades en esta importante labor asistencial. La implicación puede ser directa, es decir que sea personal de la propia Unidad la que realice el estudio o de coordinación, es decir que la Unidad coordine y conozca los resultados del estudio realizado por otros niveles asistenciales como pueden ser recursos de Atención Primaria o de Sanidad, dependiendo de la organización sanitaria local. Lo importante es la implicación en estos estudios, su realización, consensuar criterios de estudio y tratamiento, y conocer el seguimiento de estos tratamientos.

Tabla 1. Se exponen los criterios de actividad asistencial como ejemplo. Se pueden consultar el resto de criterios en la página web de SEPAR a la que se hace referencia al final del texto.

Criterios de acreditación de unidades de tuberculosis	Tipo de unidad		
	Básica	Especializada	Alta complejidad
Variable			
Actividad asistencial			
Nº pacientes nuevos/año	RI 10	RI 15	RI 20
Pacientes con conclusión final	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Recogida y monitorización de efectos adversos	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Recogida y monitorización de cambios de tratamiento	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Determinación de VIH	CE 80%	CE 90%	CE 90%
Capacidad de acceso rápido a la Consulta de TB (<24-48h) por parte de los pacientes	CE 100%	RI 100%	RI 100%
Capacidad de realizar diagnóstico rápido (<2-3 h) en pacientes sospechosos TB	CE 100%	RI 100%	RI 100%
Declaración Obligatoria a Sanidad (Se exigirá el 100% en el primer año del funcionamiento tras acreditación)	CE 80%	CE 90%	CE 100%
Control de tuberculosis extrapulmonar y casos pediátricos (coordinados con servicios correspondientes)	CR 90%	CE 100%	RI 100%
Evaluación del retraso diagnóstico monitorización.	CE	CE	CE

RI: Requisito indispensable; CE: Criterio evaluable; CR: Criterio recomendable.

Línea 2. Recursos técnicos y humanos

Creemos imprescindible que exista una persona responsable de la Unidad. Sería la persona de referencia en el ámbito de la Unidad con capacidad de coordinación de realizar estos estudios. Debería tener la colaboración e implicación de otros médicos de otras especialidades, así como de personal de enfermería que ha de jugar un papel básico en la gestión de las labores realizadas.

Línea 3. Formación

Es importante que exista labor de formación, tanto del personal de la Unidad, como una labor de divulgación de la enfermedad para las personas implicadas en la TB, otros profesionales de otras especialidades y personal de enfermería, a nivel de pacientes y familiares y de la población en general.

Línea 4. Investigación

Se ha de realizar investigación al nivel de cada Unidad. Consideramos fundamental desde el punto de vista de SEPAR la participación el Programa Integrado de Investigación en TB (PII TB) de SEPAR, abierto a la participación de todos los miembros de la Sociedad y a personal interesado en la investigación de la enfermedad. Los estudios multicéntricos y multidisciplinarios son una oportunidad excelente para la investigación.

Requisitos

Los indicadores se clasifican en:

- **Requisitos Imprescindibles:** Son aquellos que, fijados para cada nivel de acreditación, deben cumplirse en su totalidad (100%).
- **Criterio Evaluable (CE):** Son aquellos que deben servir para medir la consecución de los objetivos fijados por la Comisión de Acreditación en cada nivel de Unidad. Se considerarán alcanzados si se cumple el 80% de ellos.
- **Criterio Recomendable (CR):** Son aquellos que, de alcanzarse en su totalidad (100%), otorgan la excelencia asistencial a la Unidad de cualquier nivel.

Información acerca del proceso de solicitud de Unidades de Tuberculosis

Se puede ver en la página web de SEPAR <https://sites.google.com/a/separ.es/separ/areas/acreditaciones-tuberculosis/Justificacion>

Bibliografía

- Plan para la prevención y control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:148-53.

- TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
- Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. 2014. Disponible en www.phac-aspc.gc.ca
- European Union Standards for Tuberculosis Care. ECDC/ERS Task Force Report. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807–819.
- WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf.

Mejorando la vigilancia de la transmisión de la tuberculosis con estrategias moleculares o genómicas

Darío García de Viedma

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgviedma2@gmail.com

La integración de estrategias de caracterización genotípica de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ha permitido avanzar notablemente en el conocimiento de las pautas de transmisión de este patógeno. La identificación de casos de tuberculosis (TB) infectados por una misma cepa (clusters) desvela la existencia de cadenas de transmisión activa y permite dirigir los recursos de control a los entornos donde ocurren estos eventos.

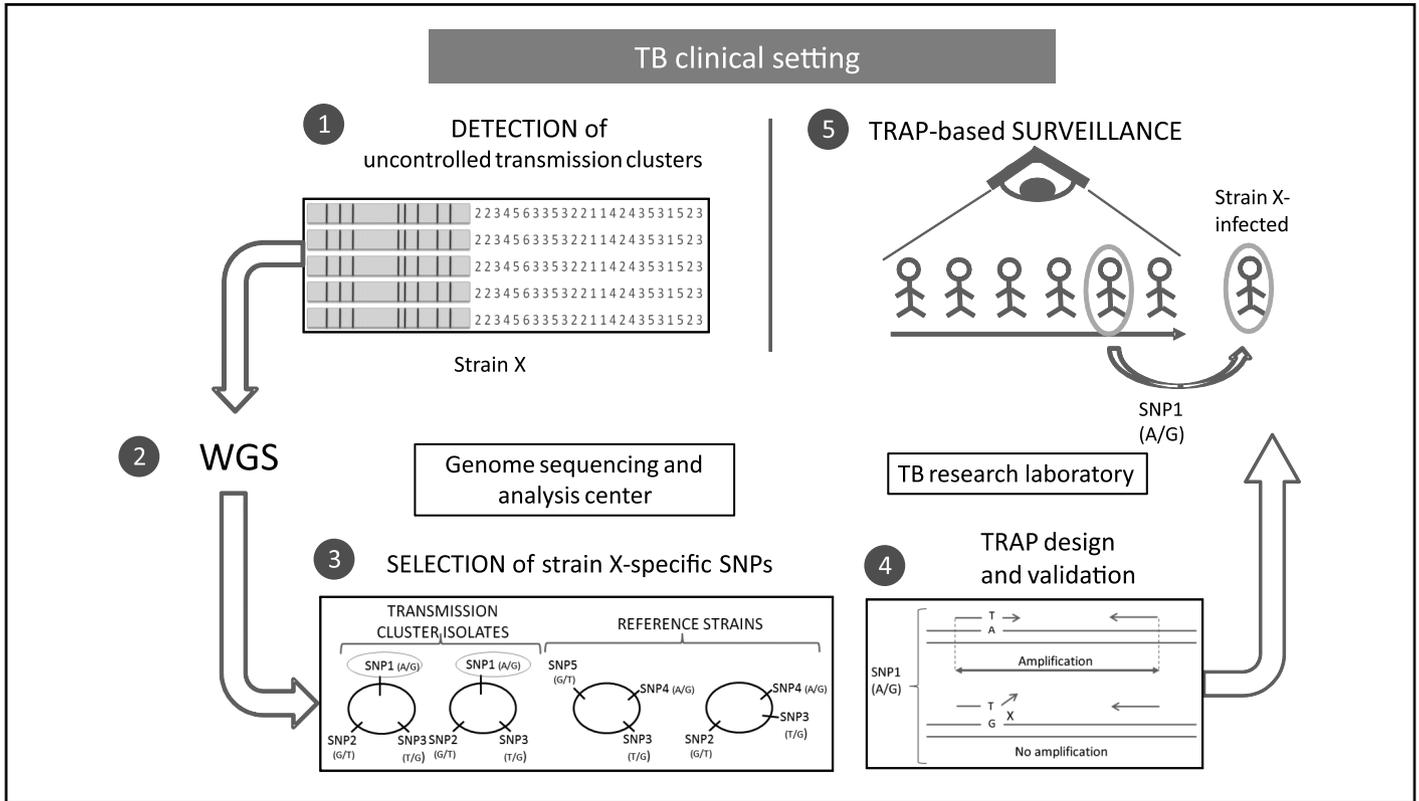
El genotipado sistemático de los aislados de MTB en diferentes poblaciones españolas ha aportado información relevante acerca de las pautas complejas de transmisión de la TB en el nuevo escenario de la inmigración¹. Sin embargo, la mera identificación descriptiva de clusters de transmisión, objeto de nuestros primeros estudios de epidemiología molecular, ha dado paso a la necesidad de progresar en cuanto a la precisión y rapidez con la que somos capaces de identificar los eventos de transmisión, con una nueva finalidad de optimizar la vigilancia y el control de los mismos.

Del mismo modo en que las técnicas de PCR han revolucionado tanto el diagnóstico de TB como la caracterización de resistencias, adelantando marcadamente la obtención de resultados al facilitar la detección y caracterización de los bacilos presentes en la muestra respiratoria, debemos de esforzarnos en poder adelantar lo máximo posible la disponibilidad de los datos genotípicos con fines de epidemiología molecular. El desarrollo de nuevos sistemas de genotipado (MIRU-VNTR) basados en el análisis de minisatélites mediante PCR², y la adecuación de

algunos de estos sistemas al análisis directo sobre muestras respiratorias³, han sido las primeras etapas en nuestro esfuerzo de reducir al máximo los tiempos de respuesta requeridos para abordar una epidemiología molecular “en tiempo real”. La identificación precoz de los clústeres de transmisión en una población gracias a estos avances nos permite por vez primera contemplar la implantación de estrategias de control epidemiológico de la transmisión más “intervencionistas”, que puedan dirigir los recursos de investigación y control a los entornos implicados en los eventos de transmisión activa menos controlados.

El salto más reciente en cuanto a la evolución de las estrategias moleculares de vigilancia de la transmisión de TB ha resultado de la incorporación de esquemas de secuenciación de genoma completo (WGS), lo que ha significado la transición a una epidemiología genómica⁴, que aporta una capacidad de discriminación nunca antes alcanzada. Esta nueva manera de abordar la identificación de cadenas de transmisión en TB no sólo es mucho más específica sino que nos permite por vez primera obtener información precisa acerca de la cronología de la transmisión entre los casos incluidos en cada cluster, así como poder conocer la existencia de casos supertransmisores, responsables de la generación de un elevado número de casos secundarios. Sin embargo, estos procedimientos requieren de un equipamiento costoso y avanzado y exigen análisis de un elevado grado de complejidad, lo que demora la disponibilidad de resultados. Por tanto, estamos experimentando, en cierto modo una

Figura 1. Resumen gráfico del fundamento en el que se basa nuestra propuesta (TRAP: tailored regional allele-specific PCR) de vigilar de modo dirigido la transmisión de cepas de MTB mediante 1) el diseño de PCR específicas diseñadas a la carta a partir de los SNPs marcadores de cepa obtenidos de los datos de secuenciación de genoma completo de las cepas seleccionadas y 2) transferencia de los ensayos optimizados a los nodos locales implicados en la vigilancia de los eventos de transmisión que deben de ser controlados.



marcha atrás en cuanto a la rapidez alcanzada por las estrategias de genotipado basadas en PCR, menos discriminativas pero de más fácil ejecución.

En nuestro grupo, con el fin de conciliar la alta discriminación ofrecida por las técnicas de WGS y la rapidez de respuesta y mayor sencillez metodológica de los métodos basados en PCR, estamos desarrollando una tercera vía de avance. Nuestra propuesta está basada en priorizar la vigilancia dirigida de las cepas responsables de los eventos de transmisión más relevantes de cada población, por ser responsables de un mayor número de casos secundarios o por implicar a cepas multirresistentes o de alta transmisibilidad/virulencia. La vigilancia enfocada en estas cepas se aborda mediante el desarrollo "a la carta" de PCRs específicas diseñadas para identificar los SNPs marcadores de las cepas seleccionadas, obtenidos a partir de los datos obtenidos a partir de la secuenciación de genoma completo de estas cepas seleccionadas. Recientemente, hemos evaluado la eficacia de esta estrategia (TRAP: *Tailored regional allele-specific* PCR) para optimizar la vigilancia de las dos cepas más activamente

transmitidas en el Poniente de Almería⁵. Tras este ensayo piloto satisfactorio, nos encontramos actualmente evaluando formatos equivalentes en diferentes nodos nacionales e internacionales, dirigidos al rastreo específico de cepas implicadas en eventos de transmisión activa no controlados, a la vigilancia de la transmisión de cepas MDR y al análisis de distribución de cepas de alta transmisibilidad.

El valor añadido de nuestra estrategia reside en que las PCRs específicas, una vez diseñadas y optimizadas son transferidas a los laboratorios locales implicados en el estudio de los eventos de transmisión cuya vigilancia es prioritaria. De este modo, los últimos pasos en la evolución del modo de trabajo en nuestro grupo persiguen intentar transformar una situación en que la vigilancia global de la transmisión de TB descansa mayoritariamente en un número reducido centros de referencia, en un nuevo sistema de trabajo en red, multinodal y descentralizado, constituido por los laboratorios de las poblaciones con problemas de transmisión no controlados, que serán dotados con ensayos moleculares diseñados para abordar la vigilancia in situ de sus propios retos epidemiológicos (Figura 1).

Bibliografía

1. Alonso Rodríguez N, Chaves F, Iñigo J, *et al.*; TB Molecular Epidemiology Study Group of Madrid. Transmission permeability of tuberculosis involving immigrants, revealed by a multicentre analysis of clusters. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):435-42.
 2. Supply P, Allix C, Lesjean S, *et al.* Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44(12):4498-510. Epub 2006 Sep 27.
 3. Alonso M, Herranz M, Martínez Lirola M; INDAL-TB Group, González-Rivera M, Bouza E, García de Viedma D. Real-time molecular epidemiology of tuberculosis by direct genotyping of smear-positive clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1755-7.
 4. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, *et al.* Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):137-46.
 5. Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, *et al.* Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):249.e1-9.
-