

# MESA: Estrategias para el control de la TB

**Moderadores:** **Joan Pau Millet.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

**Miguel Santín.** *Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

## Barcelona declaration on tuberculosis

**Jose L. Castro**

*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. París.*

Correspondence:

Jose L. Castro

E-mail: [jlcastro@theunion.org](mailto:jlcastro@theunion.org)

We are poised for a political breakthrough in the global response to TB, driven by three recent developments in the history of the disease. First, TB is now the leading cause of death among the world's infectious diseases, responsible for an estimated 1.8 million deaths in 2015. Second, TB drug-resistance has reached crisis levels. Third, for the first time in recent history, we have a committed, global network of elected officials who are prepared to do their part to end TB. As the famed TB epidemiologist Rene

Dubos wrote more than 60 years ago, at a time when antibiotics were still a recent discovery: "Tuberculosis is a social disease and presents problems that transcend the conventional medical approach... The impact of social and economic factors [must] be considered as much as the mechanisms by which tubercle bacilli cause damage to the human body." Parliamentarians are as critical as doctors and nurses and medical researchers in the worldwide fight against TB.

---

## Evolución del plan de erradicación de TB bovina y brotes de los últimos años en Catalunya

**Allepuz A<sup>1,2</sup>, Vidal E<sup>3</sup>, Pérez de Val B<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>UAB, Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA, IRTA-UAB), Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Facultat de Veterinària, UAB. <sup>3</sup>IRTA, Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA, IRTA-UAB), Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondence:

Alberto Allepuz

E-mail: [Alberto.Allepuz@cresa.uab.cat](mailto:Alberto.Allepuz@cresa.uab.cat)

La tuberculosis bovina (TBb) es una enfermedad infecciosa crónica del bovino causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente *M. bovis*. Los bovinos son los principales hospedadores, pero la tuberculosis puede afectar a diversas especies domésticas, como por ejemplo las cabras<sup>1</sup> y especie salvajes, como el jabalí o el ciervo<sup>2</sup>, así como al hombre<sup>3</sup>.

Su distribución es mundial, y en la actualidad se considera que, como mínimo, el 70% de los Países miembros de la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) están afectados.

La TBb supone un obstáculo importante para la sostenibilidad del sector ganadero en Europa, y es por ello que el objetivo que se plantea la Unión Europea (UE) es su erradicación. Mientras

que en algunos países como Alemania, Holanda o Bélgica, las campañas de erradicación han sido exitosas, y están considerados actualmente como oficialmente libres, en otros como el Reino Unido, Irlanda, Italia o España, la enfermedad persiste de forma endémica.

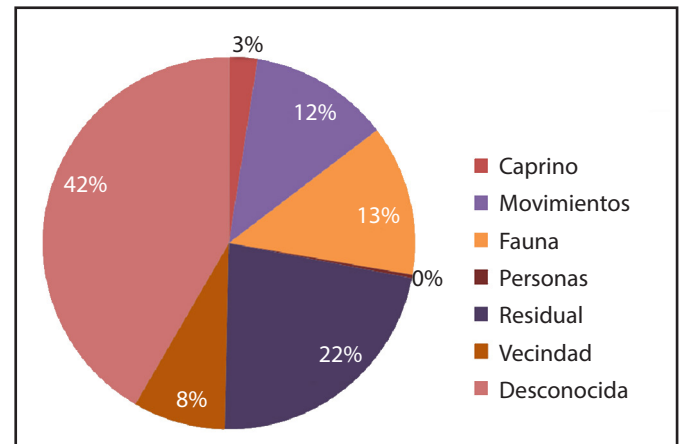
En España, el control de la enfermedad empezó de forma parcial en 1960 pero, hasta 1993, el Programa de Control no se aplicó de forma homogénea en todo el país. Gracias a la aplicación de dichos programas, la prevalencia de la TBb pasó del 11,7% de rebaños positivos en 1987 a un 2,8% en el 2015. Sin embargo, y a pesar de estos avances, el porcentaje de nuevos rebaños positivos también es alto. De tal modo que alrededor de un 50% de los rebaños positivos de cada año son nuevos positivos, lo que dificulta el control de esta enfermedad. Como resultado de estas circunstancias la prevalencia global en España se ha estancado, situándose en 2015, a los mismos niveles que en 2001<sup>4</sup>.

El estudio del origen más probable de estos brotes se aborda mediante la realización de una encuesta epidemiológica en la que se recoge información sobre las posibles fuentes de infección: entrada de animales, por compartir pastos, a partir de una granja vecina, por compartir maquinaria o estiércol con otra explotación, personal infectado en la granja, contacto con fauna silvestre, así como el historial de pruebas, realizado en la explotación, para descartar una recirculación de la infección en la propia explotación. Los datos de las diferentes conexiones epidemiológicas junto con las características moleculares de la micobacteria aislada en la explotación (espilgotipo) nutren unos árboles de decisión que permiten discernir el origen más probable del brote.

Esta metodología ha sido aplicada por Guta *et al.*<sup>5</sup> para el estudio de 687 brotes que han ocurrido en diferentes comunidades autónomas (CA) de España entre los años 2009 y 2011. Los resultados de su estudio mostraron que en un elevado porcentaje de las nuevas granjas positivas (154 de 687), el origen más probable del brote fue una recirculación en la misma explotación (infección residual), seguido del contacto con fauna silvestre infectada, movimientos y vecindad. En la figura se representa el origen más probable para las 687 granjas analizadas.

En Catalunya, el plan de control está reforzado con reuniones periódicas entre el personal de la administración (*Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació de la Generalitat de Catalunya*), involucrado en el saneamiento, y científicos del IRTA-CReSA. Asimismo se ha establecido una red de apoyo al

**Figura 1. Representación del origen más probable para las 687 granjas analizadas.**



diagnóstico en mataderos ([www.cresa.cat/blogs/sesc](http://www.cresa.cat/blogs/sesc)), que permite vehicular y diagnosticar de forma eficaz los hallazgos de mataderos compatibles con TBb. En esta zona la prevalencia es muy inferior a la que se encuentra en otras CA, y en el año 2015 fue del 0,3% (16 granjas positivas confirmadas durante aquel año), pero la problemática con las nuevas infecciones es similar a la de otras regiones y dificulta la eliminación de esta enfermedad del territorio. Las investigaciones epidemiológicas de los brotes han asociado los mismos principalmente al movimiento de animales a pastos de montaña y a la interacción con fauna silvestre. En un caso, las evidencias apuntaron a un origen por interacción con material infectado procedente de una granja de caprinos, vecina de la granja de bovinos.

## Bibliografía

1. Napp S, Allepuz A, Mercader I, Nofrarías M, *et al.* Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. *Vet Rec.* 2013.
2. Vicente J, Höfle U, Garrido JM, Fernández-de-Mera IG, Juste R, Barral M, Gortazar C. Wild boar and red deer display high prevalence of tuberculosis-like lesions in Spain. *Vet Res.* 2006; 37:107-19.
3. Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, Herrera L, *et al.* Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009.
4. Anónimo. Programa Nacional de Erradicación de Tuberculosis Bovina presentado por España para el año 2015. (<http://rasve.magrama.es/publica/programas/NORMATIVA%20Y%20PROGRAMAS%5CPROGRAMAS%5C2015%5CTUBERCULOSIS%20BOVINA%5CPROGRAMA%20TB%202015-2016.PDF>).
5. Guta S, Casal J, Napp S, Saez JL, *et al.* Epidemiological investigation of the causes of bovine tuberculosis herd breakdowns in Spain. *Plos One.* 2013;15(8):9.

# PCR-based diagnosis of TB in German hospitals – a cost-benefit analysis

Roland Diel

MD, MPH.

Correspondencia:

Roland Diel

E-mail: r.diel@lungenclinic.de

## Objective

The cost-benefit analysis should assess whether the conventional sputum smear could be enhanced with or replaced by the real-time PCR XPERT® MTB/RIF method in the inpatient diagnostic schema for tuberculosis (TB) to achieve cost-savings.

## Methods

Recent data from published per-case cost studies for TB/MDR-TB and from comparative analyses of sputum microscopy, mycobacterial culture, XPERT® MTB/RIF and drug susceptibility testing, done at the German National Reference Center for *Mycobacteria*, were used. Potential cost savings of the XPERT®, based on test accuracy and multiple cost drivers were calculated for diagnosing TB/MDR-TB suspects from the hospital perspective.

## Results

Implementing the XPERT® as an add-on in smear-positive and smear-negative TB suspects saves on average €48.72 and €503,

respectively, per admitted patient as compared to the conventional approach. In smear-positive and smear-negative MDR-TB suspects, cost savings amount to €189.56 and €515.25 per person. Full replacement of microscopy by the XPERT® saves €449.98.

In probabilistic Monte-Carlo simulation, adding the XPERT® is less costly in 46.4% and 76.2% of smear positive TB and MDR-TB suspects, respectively, but 100% less expensive in all smear-negative suspects. Full replacement by the XPERT® is also consistently cost saving.

## Conclusion

When using the XPERT® as an add-on to and even more as a replacement of sputum smear examination in TB suspects, hospital expenditures may be significantly reduced.

## Reference

Diel R, Nienhaus A, Hillemann D, Richter E. Cost-benefit analysis of Xpert MTB/RIF for tuberculosis suspects in German hospitals. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):575-87.

**Table 1. Comparison of results by sputum smear, culture on TB and real-time PCR (XPERT® MTB/RIF) in a total of 707 patients in 2012/2013.**

Test and result	TB-Culture positive n	TB-Culture negative n	Sensitivity % [95% CI]	Specificity % [95% CI]	PPV % [95% CI]	NPV % [95% CI]
Sputum smear						
- Positive	90	5 <sup>a</sup>	64.75	99.12	94.74	91.99
- Negative	49	563	[56.20-72.66]	[97.96-99.71]	[88.14-98.27]	[89.55-94.02]
XPERT® MTB/RIF (overall)						
- Positive	126	7	90.65	98.77	94.74	97.74
- Negative	13	561	[84.54-94.93]	[97.48-99.50]	[89.46-97.86]	[96.16-98.79]
XPERT® MTB/RIF (smear-positives)						
- Positive	90	0	100.0	100.00	100.00	100.00
- Negative	0	5	[95.98-100.00]	[87.66-100.00]	[95.98-100.00]	[47.82-100.00]
XPERT® MTB/RIF (smear-negatives)						
- Positive	36	7	73.47	98.76	83.72	97.72
- Negative	13	556	[58.92-85.05]	[97.46-99.50]	[69.30-93.19]	[96.12-98.78]

Abbreviations: CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

<sup>a</sup>Samples from patients suffering from non-tuberculosis mycobacterial disease.

## Novedades en el tratamiento de la tuberculosis

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de G.C.

Correspondencia:

José A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

A lo largo de las dos décadas que van desde el descubrimiento de la estreptomocina en 1943 al de la rifampicina en 1963, no solo se descubrieron la práctica totalidad de los fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, conocidos hasta la fecha, sino que se realizaron múltiples ensayos clínicos randomizados, que fundamentaron las bases que deben regir todo tratamiento de la tuberculosis (TB), tanto si esta es sensible o resistente a los medicamentos<sup>1-3</sup>. Estas bases bacteriológicas, que debe cumplir cualquier tratamiento de la TB, son dos: la de asociar fármacos para evitar la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado, que no solo asegure la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad<sup>1-3</sup>.

De esta forma, para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una TB, todo tratamiento debería asociar al menos cuatro fármacos no utilizados previamente. Al menos dos de ellos deberían ser fármacos "esenciales": uno con buena actividad bactericida (capacidad de matar a los bacilos en replicación activa, que son los que dan los síntomas y pueden matar al enfermo), y otro con buena capacidad esterilizante (capacidad de matar a los bacilos en fases latentes, productores de las recaídas). Como son los fármacos

que van a curar al paciente, idealmente deberían mantenerse todo el tiempo del tratamiento. Los otros dos fármacos son lo que denominamos "acompañantes", y que no están en el régimen de tratamiento para matar bacilos de una manera específica, sino para proteger a los fármacos "esenciales" de una posible selección de resistencias. Teóricamente, estos fármacos "acompañantes" se podrían suspender cuando se haya conseguido la conversión bacteriológica, que es sinónimo de existe una población bacilar muy reducida<sup>2,3</sup>.

Es muy importante destacar que si un fármaco "esencial" no se puede usar por resistencia o toxicidad, este medicamento debe ser reemplazado por otro con una acción similar (bactericida o esterilizante)<sup>2,3</sup>. En la Tabla 1 se puede apreciar la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su toxicidad<sup>2</sup>.

Para ayudar en la selección de los cuatro fármacos que deben formar parte de todo tratamiento de la TB en su fase inicial, se recomienda clasificarlos en 5 grupos diferentes (Tabla 2), empezando por el Grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia<sup>3-6</sup>. Se ha de ir bajando en estos grupos hasta

**Tabla 1. Actividad y toxicidad de los fármacos con actividad frente a M. tuberculosis\* 2,3.**

Actividad	Prevención de resistencias	Actividad	Actividad	Toxicidad	
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Mfx / Lfx	Rifampicina Pirazinamida Mfx / Lfx	Etambutol Rifampicina Isoniazida Mfx / Lfx	Baja
Moderada	Inyectables Mfx / Lfx Etionamida Cicloserina PAS ¿Linezolid?	Inyectables Linezolid ¿Bedaquilina? ¿Delamanid?	Linezolid Clofazimina ¿Bedaquilina? ¿Delamanid?	Inyectables Pirazinamida	Moderada
Baja	Pirazinamida	Etionamida Pirazinamida		Resto	Alta

Mfx / Lfx: Moxifloxacina o Levofloxacina; PAS: Ácido para-aminosalicílico.

\*En esta Tabla se puede apreciar como los diferentes fármacos han sido clasificados en base a su mayor o menor actividad, salvo la toxicidad que se ha clasificado al revés, o sea, poniendo arriba los que menos reacciones adversas pueden generar, y debajo los que más. De esta forma, en las celdas de arriba se pueden ver mejor los mejores fármacos anti-TB disponibles.

**Tabla 2. Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los fármacos anti-tuberculosos a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para la TB, tanto sensible como resistente a fármacos<sup>3-6</sup>.**

1. Fármacos de primera línea de administración oral
– Fármacos esenciales: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida
– Fármaco acompañante: Etambutol
2. Fluoroquinolonas
– Altas dosis de Levofloxacina, o Moxifloxacina → Todos son esenciales
3. Fármacos Inyectables de Segunda Línea
– Kanamicina, Amikacina, Capreomicina → Todos son esenciales
4. Grupo mixto de fármacos “esenciales” con poca evidencia y fármacos “acompañantes” menos eficaces
– Fármacos esenciales: Linezolid, Bedaquilina, Delamanid
– Fármacos acompañantes: Etionamida/protionamida, clofazimina, cicloserina/terizidona
5. Otros fármacos con menor experiencia clínica, o menos eficaces y más tóxicos <sup>5</sup>
– Carbapenems (meropenem/Imipenem) + amoxicilina/clavulánico, PAS, Tioacetazona

poder completar la máxima de al menos cuatro fármacos nuevos o con muy probable sensibilidad. Pero siempre intentando incluir, al menos, un fármaco bactericida y otro esterilizante

Así, una TB inicial, en que se presume sensible a todos los fármacos, debería recibir los cuatro medicamentos del Grupo 1, o sea, isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los dos primeros (H y R) a lo largo de los 6 meses de tratamiento; y los dos segundos (Z y E) solo durante los dos primeros meses, o hasta que se negativicen las baciloscopias. El tratamiento se comienza conjuntamente con los cuatro fármacos.

Por su parte, la TB con resistencia a fármacos (TB-RF), especialmente aquella en la que existe resistencia a la rifampicina, se ha convertido en el principal reto para intentar vencer esta plaga milenaria a nivel mundial. Y es que la Res, con diferencia, el fármaco más activo que existe frente a *M. tuberculosis* (Tabla 1)<sup>2,3</sup>. Por ello, los casos de TB en que no se puede utilizar este fármaco, bien por resistencia o por intolerancia, son mucho más difíciles de curar, requieren tratamientos mucho más prolongados (al menos 18 meses), y tienen un claro peor pronóstico. Lo aconsejable es que todos estos casos se consulten con personal experto en el tratamiento de estos pacientes. Aunque para facilitar un poco su manejo, muy recientemente, se ha aconsejado que estos enfermos se puedan tratar con esquemas estandarizados de 9-12 meses. Constaría de una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser Ak o Cm en nuestro país), moxifloxacina a altas dosis, clofazimina, etionamida/protionamida, pirazinamida,

etambutol y altas dosis de H. La fase de continuación sería de 5 meses con moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida<sup>6</sup>.

Por último, el reto que está suponiendo la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR) ha hecho que, después de más de 50 años, se hayan destinado importantes recursos a descubrir nuevos fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*. De entre ellos destacan, por su posible eficacia, el linezolid y los recientemente investigados, bedaquilina y delamanid

Linezolid puede considerarse un fármaco “esencial”, con capacidad bactericida y esterilizante, con dos pequeños ensayos clínicos randomizados y varios metaanálisis<sup>7</sup> demostrando su buen papel en el tratamiento de la TB-MFR, sobre todo en la TB-XFR.

Por su parte, la bedaquilina, el único fármaco aprobado por la FDA (*Federal Drug Administration*) en 50 años para el tratamiento de la TB (el último había sido la rifampicina), también se podría considerar como un fármaco “esencial” por su buena actividad bactericida y esterilizante. Ya ha habido dos ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la TB-MFR, especialmente en la TB-XFR, y se está utilizando ya en bastantes países.

Por último, el delamanid, aprobado por la EMA (*European Medicine Agency*), es un derivado del metronidazol, que también tiene buena actividad bactericida y esterilizante. También otros dos ensayos clínicos randomizados han demostrado su buen papel en el tratamiento de la TB-MR, especialmente la TB-XR.

Tanto linezolid, como bedaquilina, y delamanid están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MFR y, también muy posiblemente en un futuro muy cercano, en el tratamiento de la TB con sensibilidad a fármacos.

## Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(suppl 2):S231-579.
2. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Chapter 12. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr*. 2012;58:154-66.
3. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. *Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013 2013.
4. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
5. Caminero JA SA. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
6. Organization WH. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.
7. Sorgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430-42.