

MESA: Diagnóstico, tratamiento y control de la TB

Moderadores: **M^a Luiza de Souza.** Unidad de TB Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona.
Lucía del Baño. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correlación entre cultivo, baciloscopia y Xpert MTB/RIF en pacientes VIH positivos y negativos en África Austral

Fenella Beynon¹, Alberto García-Basteiro²

¹King's Sierra Leone Partnership, King's Centre for Global Health, King's College London & King's Health Partners, London, UK. ²Centro de Investigação em Saude de Manhica. Mozambique.

Correspondencia:

Alberto García Basteiro

E-mail: alberto@basteiro.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud pública y la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes existentes no es diagnosticado o, por lo menos, reportado a las autoridades sanitarias¹. Sobre los no diagnosticados es difícil establecer medidas de control, pero sobre aquellos diagnosticados se puede y debe actuar, supervisando el tratamiento, estableciendo estrategias de búsqueda activa de casos entre contactos de alto riesgo, así como estableciendo medidas de control de infección.

La carga bacilar de *M. tuberculosis* en esputo es un marcador aceptado de riesgo de transmisión y severidad de la enfermedad²⁻⁴. El principal método diagnóstico de tuberculosis a nivel global, probablemente aun siga siendo la baciloscopia (la observación microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras clínicas) a pesar de que esta herramienta diagnóstica tiene poca sensibilidad, especialmente en la población pediátrica y en población infectada por VIH. El resultado de la microscopía ha sido utilizado como un indicador de transmisión durante décadas, bajo la premisa de que los pacientes BK positivos tienen más riesgo de transmitir la enfermedad, en especial los que muestran mayor número de cruces^{5,6}.

El cultivo continúa siendo la técnica diagnóstica gold standard para el diagnóstico de tuberculosis. En particular, el cultivo líquido mediante el sistema de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT) tiene una lata sensibilidad, pudiendo llegar a detectar hasta a 1 unidad formadora de colonias (UFC) por muestra⁷. Varios estudios han demostrado que el tiempo

hasta positividad del cultivo líquido (TPP, time to positivity, en inglés) o sea, el tiempo necesario para que el sistema detecte *M. tuberculosis* desde su siembra, puede predecir el riesgo de transmisión y respuesta a tratamiento de una forma más precisa que el resultado obtenido a través de la microscopía⁸⁻¹⁰. Sin embargo, el cultivo líquido se contamina más frecuentemente que el cultivo sólido clásico (Lowenstein Jensen), necesita ciertas medidas de bioseguridad para poder realizarlo de forma adecuada y, por su elevado coste, no está disponible en la mayoría de contextos rurales de África subsahariana y sudeste asiático, donde la incidencia de tuberculosis es más elevada. Además, el tiempo hasta positividad no se suele utilizar para tomar medidas de control de infección, dado que los resultados tardan varias semanas en estar disponibles.

En 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso del Xpert MTB/RIF, un cartucho desarrollado por Cepheid (Sunnyvale, CA, EEUU) basado en la amplificación automatizada de ácidos nucleicos (ADN) de *M. tuberculosis*. Xpert ofrece resultados en menos de 2 horas y puede detectar hasta 131 microorganismos por ml de esputo¹¹, mejorando la sensibilidad de pacientes con carga bacilar baja, en comparación con la microscopía. Además, entre los resultados del test se incluye el número de ciclos de PCR (el "cycle threshold", C_T, en inglés) que son necesarios para detectar *M. tuberculosis*. Un mayor número de ciclos representa, por tanto, una menor carga bacilar en la muestra.

En muchos países de alta incidencia de tuberculosis, el Xpert MTB/RIF es ya la prueba inicial para detectar tuberculosis¹. En

consecuencia, se necesita una nueva herramienta para evaluar la carga bacilar que se correlacione con los marcadores clásicos de infecciosidad o severidad de la enfermedad, como es el caso de la positividad de la microscopía o el tiempo hasta positividad del cultivo líquido. Los ciclos de PCR (C_T) podrían ser utilizados con esa finalidad, por lo menos hasta que haya mejor evidencia sobre la correlación con el riesgo de transmisión. De hecho algunos estudios ya han demostrado la buena correlación entre los C_T y el tiempo hasta positividad en muestras pulmonares, aunque ésta podría ser más débil en pacientes infectados por VIH y en casos donde la carga bacilar es menor^{12,13}.

En este estudio, evaluamos la correlación entre diferentes medidas de carga bacilar e identificamos un punto de corte para la positividad de la microscopía utilizando los C_T del Xpert MTB/RIF en zonas de alta prevalencia de VIH del África austral. En concreto, se obtuvieron datos de estudios epidemiológicos sobre TB pulmonar en Mozambique y Sudáfrica. Los resultados serán presentados durante las XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis que se celebrarán en Barcelona el 20-21 de noviembre de 2017.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland, 2016.
2. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public Health Rep.* 2005;120:271–7.
3. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: Are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:794–8.
4. Bark CM, Thiel B a., Johnson JL. Pretreatment time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in liquid culture is associated with relapse after therapy. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 538.
5. Lohmann EM, Koster BFPJ, Le Cessie S, Kamst-van Agterveld MP, Van Soolingen D, Arend SM. Grading of a positive sputum smear and the risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:1477–84.
6. Horita N, Miyazawa N. The presence of pretreatment cavitations and the bacterial load on smears predict tuberculosis infectivity negative conversion judged on sputum smear or culture. *Intern Med.* 2011; 3367–72.
7. van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, et al. Comparison of quantitative techniques including Xpert MTB/RIF to evaluate mycobacterial burden. *PLoS One* 2011; 6. DOI:10.1371/journal.pone.0028815.
8. O'Shea MK, Koh GCKW, Munang M, Smith G, Banerjee A, Dedicoat M. Time-to-detection in culture predicts risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission: A cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:177–85.
9. Epstein MD, Schluger NW, Davidow a L, Bonk S, Rom WN, Hanna B. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum culture correlates with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1998;113:379–86.
10. Hesseling a. C, Walzl G, Enarson D a., et al. Baseline sputum time to detection predicts month two culture conversion and relapse in non-HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:560–70.
11. Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010;48:229–37.
12. Blakemore R, Nabeta P, Davidow AL, et al. A multisite assessment of the quantitative capabilities of the Xpert MTB/RIF assay. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1076–84.
13. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden: Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1426–34.

Correlation between culture, sputum smear microscopy and Xpert in patients with and without HIV infection in USA

Susan E. Dorman

Johns Hopkins University, Baltimore.

Correspondencia:

Susan Dorman

E-mail: dsusan1@jhmi.edu

Fluoroquinolones and second-line injectable drugs are the backbone of treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis, and resistance to these drugs defines extensively drug-resistant tuberculosis. We assessed the diagnostic accuracy of an automated, cartridge-based molecular test to detect *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, and isoniazid directly from sputum.

A prospective diagnostic accuracy study compared the investigational cartridge to phenotypic drug susceptibility testing (DST) and to DNA sequencing among adults with tuberculosis symptoms in China and South Korea. The Xpert MTB/RIF assay and sputum culture were performed. *Mtb* isolates underwent phenotypic DST and DNA sequencing of *katG*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs* genes and *eis* and *inhA* promoter regions.

Among 308 *Mtb* culture-positive participants, compared to a phenotypic DST standard, investigational assay sensitivities for detecting resistance were isoniazid 83.3% (95% CI 77.1, 88.5); ofloxacin 88.4% (80.2, 94.1); 0.5 µg/mL moxifloxacin 87.6% (79.0, 93.7); 2.0 µg/mL moxifloxacin 96.2% (87.0, 99.5); kanamycin 71.4% (56.7, 83.4); and amikacin 70.7% (54.5, 83.9). Specificity for detection of phenotypic resistance was 94.3% or greater except for 2.0 µg/mL moxifloxacin (specificity 84.0% [78.9, 88.3]). Compared to DNA sequencing, investigational assay sensitivities for detecting mutations associated with resistance to isoniazid, fluoroquinolones, kanamycin, and amikacin were 98.1% (94.4, 99.6), 95.8%

(89.6, 98.8), 92.7% (80.1, 98.5), and 96.8% (83.3, 99.9), respectively, and specificity was 99.6% (97.9, 100) or greater.

One potential use of the investigational assay would be to test for eligibility for a shortened MDR-TB treatment regimen. Among patients with MDR-TB, the investigational assay correctly identified 48/53 (90.6% [79.3-96.9]) patients without phenotypic resistance either to fluoroquinolones or to aminoglycosides (i.e. microbiologically eligible for the shortened regimen) and 81/92 (88.0% [79.6-93.9]) patients with phenotypic resistance to fluoroquinolones and/or aminoglycosides (i.e. not microbiologically eligible for the shortened regimen). Accordingly, the predictive value of a positive investigational test (resistance detected) for microbiologic unsuitability for the shortened regimen was 81/86 (94.0% [87.0-98.1]). The predictive value of a negative investigational test (no resistance detected) for microbiologic eligibility for the shortened regimen was 48/59 (81.4% [69.1-90.3]).

In conclusion, the investigational assay accurately detected *Mtb* mutations associated with isoniazid, fluoroquinolone, and aminoglycoside resistance, and holds promise as a rapid near-patient test to guide therapeutic decisions for tuberculosis patients.

Reference

- Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, *et al*. Evaluation of a rapid molecular drug susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med*. 2017;377:1043-54.

Papel de enfermería en el manejo de enfermos complicados en Serveis Clínic

Dora Romero, Núria Forcada

Serveis Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Dora Romero, Núria Forcada

E-mail: enfermeria@serviciosclinicos.com

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad compleja en la que factores relacionados con la persona y el entorno intervienen de forma significativa en todo el proceso evolutivo hasta su curación. Debido a esta complejidad el abordaje debe ser multidisciplinar, basándose en una atención integral e individualizada. Para ello es fundamental que diferentes profesionales intervengan en el cuidado de personas con TB y es por eso que el trabajo en equipo, la coordinación y el flujo constante de información son fundamentales para llegar a curar al paciente.

El perfil profesional de la enfermera la convierte en un agente imprescindible para lograr una adecuada prevención, atención y tratamiento de la TB. La enfermera debe ser eje fundamental para la coordinación de todos los actores implicados en el proceso de atención.

Serveis Clínic es un centro socio sanitario especializado en la atención integral de personas con TB en Cataluña. La población atendida suele presentar factores de riesgo asociados a una mala adherencia (usuarios de drogas, trastornos de dependencia, problemáticas sociales, poca red de soporte...). Estos factores conllevan que en muchos de los casos la TB se asocie a otras enfermedades como el VIH, hepatitis, enfermedades de transmisión sexual, etc. Que obligan a un seguimiento aún más cercano del paciente y a instaurar medidas adicionales para evitar su contagio. En este contexto la medicación se administra mediante tratamiento directamente observado (TDO) mediante ingreso en el centro o bien a nivel ambulatorio a partir del equipo de ETODA.

En este sentido, la contribución del equipo de enfermería en Serveis Clínic es básica para garantizar un buen cuidado y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Así pues, definimos nuestro trabajo en 4 ejes fundamentales:

Asegurar el TDO

Forma parte de la rutina diaria del personal de enfermería y auxiliares no solamente la administración de tratamientos de la TB vía TDO, sino también garantizar la toma de fármacos anti-retrovirales, metadona y cualquier otro fármaco que requiera el

paciente. Hay que destacar el papel de las auxiliares de enfermería como administradoras directas de los tratamientos. Además, durante el ingreso también se realiza una vigilancia estrecha de la aparición de efectos adversos que pudieran estar asociados a la medicación. Una detección precoz agiliza el control de estos problemas y mejora por tanto, la adherencia a los tratamientos.

La escucha activa del paciente facilita la expresión de probables prejuicios, percepciones desajustadas, estigma, falsas creencias, miedos, etc. respecto a la enfermedad y el tratamiento. Es importante detectarlos de forma rápida para poder dar respuesta y crear un buen clima terapéutico.

Coordinación con los diferentes actores implicados en la atención

Para conseguir un manejo adecuado de los pacientes ingresados en la clínica y en el ETODA, creemos que es fundamental establecer básicamente dos niveles de coordinación, la interna y la externa.

A nivel interno, participamos en reuniones multidisciplinarias semanales con todos los miembros del equipo asistencial: enfermería, medicina, trabajo social, servicio de farmacia, servicio de fisioterapia. En ellas se analizan todas las circunstancias de cada persona ingresada. Para garantizar el buen funcionamiento del centro y mejor atención de los pacientes, existe además una importante coordinación entre enfermería y el personal no asistencial: limpieza, cocina, administrativo, mantenimiento, etc.

Respecto a la coordinación externa, con el fin de conseguir una atención integral, la existencia de comorbilidades asociadas a la TB junto a las diferentes realidades de cada persona hacen imprescindible la intervención de diferentes grupos asistenciales externos al centro. De acuerdo con esto, la enfermera referente de la clínica, tiene como objetivo trabajar de forma coordinada con diferentes profesionales: las enfermeras gestoras de casos de las diferentes unidades hospitalarias de TB, los agentes de salud de los Programas de Tuberculosis, las enfermeras de salud pública y las diferentes unidades de vigilancia epidemiológica, el personal

de las especialidades médicas hospitalarias, la atención primaria, los CAS, trabajadores sociales, servicios psiquiátricos específicos, servicios penitenciarios, etc. También es fundamental que exista una buena coordinación y comunicación fluida con la familia y el entorno de la persona enferma.

Acompañamiento en el proceso de atención

En este punto destacan las actividades básicas derivadas de la práctica asistencial inherentes al trabajo de enfermería: administración de fármacos (orales, intramusculares, endovenosos, nebulizados), el control de las constantes vitales, el control de las medidas antropométricas, control de glicemias y la administración de insulinas, la cura de heridas y úlceras, la recogida y procesamiento de muestras, la supervisión de la ingesta alimentaria (con atención a las situaciones especiales y a la diversidad cultural), el soporte y/o suplencia en las ABVD (higiene, eliminación, deambulación, etc...) y oxigenoterapia entre otras.

Dentro de la práctica diaria incidimos de forma especial en actividades educativas centradas en la TB (enfermedad, tratamiento, contagio e importancia de cumplir con las medidas de aislamiento respiratorio), el VIH, consejo alimentario, consejo sobre sexo seguro, control de la diabetes mellitus, etc.

De acuerdo con el alto porcentaje de comorbilidad entre los pacientes, ofrecemos también ayuda en el control de la agenda de visitas a las consultas externas de los hospitales y exploraciones complementarias y establecemos de forma conjunta (equipo asistencial y el paciente) el método de transporte. Si se nos requiere, podemos además, colaborar en las diferentes partes del proceso de estudio de contactos. Por último queremos destacar la importancia de dar un buen soporte emocional y acompañamiento de los pacientes en los diferentes momentos del proceso. Como decíamos queremos destacar el cómo incidimos de forma

constante en la importancia del cumplimiento del aislamiento y de los tratamientos por parte del paciente, priorizándolo respecto otras situaciones vitales como pueden ser la búsqueda de trabajo, la búsqueda de vivienda, la resolución de temas legales, etc. En muchos casos convivimos con el consumo activo de drogas lo que dificulta por motivos evidentes la adherencia a los tratamientos así como las dinámicas terapéuticas. En este sentido la tolerancia y la escucha activa resultan imprescindibles.

Colaborar en la docencia e investigación

Existe un programa de formación continuada en el centro en el que el equipo de enfermería es una pieza importante y participa activamente. Asistimos e impartimos sesiones monográficas de temas relacionados con la práctica asistencial del día a día y las diferentes patologías o problemáticas que se nos pueden presentar. Por otro lado colaboramos en diferentes proyectos de investigación, algunos propios como estudios sobre TDO y recaídas en TB, y otros multicéntricos como el proyecto TB photovoices o colaborando con centros de investigación o sociedades como SEPAR (a partir del programa de investigación o PII-TB), el TB NET o proyectos con Valle Hebron, la FUITB o el Institut Germans Tries i Pujol.

Para concluir, nos gustaría señalar que aunque en los últimos años la coordinación ha mejorado, siempre hay margen para hacerlo mejor. Creemos en la importancia de la figura de enfermería como pieza clave para el cuidado del paciente y el control de la enfermedad y apostamos por fortalecer aún más nuestro papel y potenciar la relación y coordinación con todos los actores implicados. Y para finalizar reivindicamos el rol de enfermería aportando calidad y calidez al cuidado del paciente con TB desde un punto de vista humanista pero también como estrategia para mejorar resultados.

Host-Directed Therapies for TB. Update

Cristina Vilaplana^{1,2}

¹Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@gmail.com

Few years after the very strong irruption of the concept of Host-Directed Therapies (HDT) in the treatment of tuberculosis (TB)¹, it is necessary to put it in perspective and reassess at what point we are and wherever we go. TB treatment is long and not free of side effects, with many interactions with other drugs. In recent years, the phenomenon of resistance to first line anti-tuberculosis drugs has also been associated with high morbidity and mortality rates, and for longer, more toxic and less effective therapeutic regimens. For all these reasons, the scientific community raised few years ago the challenge of addressing TB treatment focusing on the host rather than on the elimination of the bacteria, a strategy which has been used to manage other infectious diseases². From the literature published in 2015 citing all proposed agents as HDT, very few have reached the clinical evaluation stage³. Through a search in the clinicaltrials.gov database, we have reviewed the registered clinical trials of HDT.

Based on therapeutic attitudes of the pre-antibiotic era, dietary supplements have been proposed as an adjunct to the treatment of TB. There are pre-clinical studies that support the antimicrobial properties of both vitamin D and L-arginine, and hypothesized that multivitamin supplements could accelerate the recovery of the patients. Although some clinical studies showed that there was no effect of the addition of either of these two supplements in the treatment of TB, there are CT that suggest that supplementation with high doses of vitamin D may be To associate to better non-microbiological outcomes and even to a reduction in the time of negativization of the cultures of esputus in those patients with the genotype TaqI vitamin D receptor polymorphism⁴. Nyaditum resae® (NR) is a product based on environmental mycobacteria that is approved as a dietary supplement and has an immunomodulatory effect. There are two safety studies published with the NR (in adults and children)⁵, and a randomized clinical trial is underway to demonstrate the effective population contact of tuberculosis patients in Georgia. Other dietary supplements have been evaluated in clinical trials, including multivitamin combinations, protein calorie supplement and oral zinc. Regarding the use of repurposed drugs,

the administration of agents with an anti-inflammatory effect is the most frequent in clinical research. Often non-systematically used in the clinics, it is known its beneficial impact on the management of some complicated forms at the level of reduction of inflammation and associated tissue damage. These drugs include corticosteroids, COX-inhibitors and statins. Up to 5 randomized CT are registered at the base of clinicaltrials.gov in order to evaluate corticosteroids and aspirin in meningitis TB, and other trials seek to demonstrate the use of corticosteroids in other forms of the disease with high inflammatory component (pleurisy, pericarditis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)). Other NSAIDs other than aspirin are also being clinically evaluated. There is a CT in progress to evaluate the effect of meloxicam in patients co-infected with HIV, and another one aiming to evaluate the impact of ibuprofen as a coadjuvant in the pharmacological management of preXDR and XDR-TB patients is being conducted in Tbilisi, Georgia. Some antibiotics such as doxycycline and azithromycin have also been proposed as HDT and are being evaluated in clinical trials, based on the premise that they could have an inhibitory effect of Matrix metalloproteinases (MMPs), which contribute to tissue damage in inflammatory conditions by collagen and other proteins' degradation. Drugs acting as Tissue Necrotic Factor (TNF) blockers are also being studied. Etanercept was shown to be safe and associated to slightly superior good responses when administered during the initial treatment of pulmonary tuberculosis⁶, and thalidomide administration was associated with an accelerated weight gain and increased immune responses.

Finally, mention that if up to now, research has been encouraged in prophylactic vaccines, in recent years it has been advocated for its therapeutic use in combination with antibiotic therapy. In this sense, the RUTI vaccine is the most advanced, having demonstrated its safety and immunogenicity in both healthy and with M. Tuberculosis-infected individuals, in the presence or not of coinfection with HIV⁷; and is currently being evaluated as an adjunctive treatment of multiresistant tuberculosis in Romania.

References

1. Zumla A, Chakaya J, Hoelscher M, Ntoumi F, Rustomjee R, Vilaplana C, *et al.* Towards host-directed therapies for tuberculosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;
 2. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, Mcnerney R, Centis R, D'ambrosio L, *et al.* Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines.
 3. Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nat Publ Gr.* 2015;15.
 4. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, *et al.* High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2011;377(9761):242–50.
 5. The food supplement Nyaditum resae® : a new tool to reduce the risk of developing active tuberculosis [Internet]. [cited 2015 Jun 10]. p. 1027.
 6. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, *et al.* A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS [Internet].* 2004;18(2):257–64.
 7. Nell AS, D'Lom E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: Randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. *PLoS One.* 2014;9(2).
-