

MESA: Cooperación internacional

Moderadores: **Oriol Ramís.** *EPIRUS Consultoria Serveis Sanitaris. Barcelona.*

Jaume Ollé. *Serveis Clínics. Barcelona.*

Rendimiento diagnóstico de Xpert MTB/RIF Ultra en un contexto de alta prevalencia de VIH y TB en el sur de Mozambique

Alberto García-Basteiro

*Centro de Investigación en Salud de Manhiça (CISM), Mozambique.
Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal).*

Correspondencia:

Alberto García-Basteiro

E-mail: alberto@basteiro.com

Resumen

La tuberculosis (TB) sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en Mozambique¹. Con una población de 29 millones de habitantes, la tasa de incidencia se estima en 551 casos por 100.000 habitantes². Mozambique está incluido en las listas de países con más TB, más TB asociada a VIH y más tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR). Ha habido avances en la tasa de notificación de casos, aunque se estima que en 2017 alrededor de la mitad los casos no llegaron a diagnosticarse².

Hay varios motivos por los que la detección de tuberculosis es tan baja. La mayor parte de la población de Mozambique vive en áreas rurales con frágiles servicios de salud y limitada infraestructura vial. Las grandes distancias a los centros de salud es uno de los factores que afectan al cumplimiento de las recomendaciones del programa nacional de tuberculosis. El alto nivel de pobreza de la población (Mozambique se encuentra en el puesto 180 del índice de desarrollo humano)³, es un factor condicionante del uso y acceso de los sistemas de salud.

Las personas con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, y si esto ocurre, la probabilidad de morir durante el tratamiento es mayor que en los pacientes VIH negativos⁴. El diagnóstico de TB en población con VIH es complejo debido a

los signos y síntomas más anodinos y a una menor carga bacilar. A pesar de que en los últimos años ha habido un aumento considerable de plataformas de diagnóstico molecular Gene Xpert¹ y uso de Xpert MTB/RIF, que mejora considerablemente el rendimiento diagnóstico en población con VIH, el diagnóstico por baciloscopía continúa siendo la prueba de referencia en muchos distritos del país. También se ha constatado una baja detección en población infantil⁵, que en Mozambique constituye un importante sector de la población (alrededor del 40% de la población tiene menos de 15 años).

Las percepciones sobre la enfermedad y su transmisión también influyen en el acceso a los servicios diagnósticos del sistema nacional de salud. Mucha gente cree que la transmisión de las enfermedades infecciosas como el VIH o la tuberculosis está relacionada con la práctica de rituales y factores mágicos⁶. La falta de conocimientos sobre la causa, la transmisión o la prevención de la tuberculosis, es un factor añadido al retraso diagnóstico y al infradiagnóstico⁷. Este hecho se asocia a que la mitad de la población suela acudir antes al curandero que al sistema nacional de salud. La falta de formación de personal sanitario también puede contribuir a un peor manejo clínico y, por ende, aumentar la posibilidad de no llegar al diagnóstico de TB ante un paciente con enfermedad activa⁸.

A pesar del desarrollo e implementación de nuevas herramientas de recogida de datos para la mejora de la vigilancia epidemiológica (nuevos formularios, conexión de las plataformas Gene Xpert a la red GxAlert, etc) el sistema de notificación de casos continúa sin ser electrónico, lo cual puede contribuir a errores en la notificación o en infra-notificación de casos. La verdadera tasa de infradiagnóstico o infranotificación se desconoce y varía según quién la estime⁹, si bien se espera que la encuesta nacional de prevalencia que se está llevando a cabo durante este 2018 en todo el país ayude a entender mejor la carga real de la enfermedad.

En el distrito de Manhiça, situado en la provincia de Maputo, al sur del país, se está llevando a cabo un proyecto que pretende aumentar la detección de casos de TB mediante una estrategia innovadora de búsqueda activa comunitaria. El proyecto está financiado por *Stop TB*, a través del programa *TB REACH*. Se ha planteado un estudio de contactos que tiene en cuenta la densidad poblacional del barrio donde vive el caso índice y la carga bacilar del mismo, medido a través del número de ciclos de PCR (el "cycle threshold", CT, en inglés). La carga bacilar de *M. tuberculosis* en esputo es un marcador aceptado de riesgo de transmisión y severidad de la enfermedad^{10,11}. Basados en datos de correlación entre baciloscopia y Xpert estimados con datos del distrito de Manhiça¹², se propuso un punto de corte de 28 CTs para diferenciar entre baciloscopia positiva o negativa. Asimismo, se decidió utilizar de forma rutinaria, tanto para el diagnóstico pasivo de casos de TB como para el estudio de contactos, la nueva versión del Xpert MTB/RIF, el Xpert MTB/RIF Ultra, que tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de TB, sobre todo en población infectada por VIH, a expensas de una leve pérdida de especificidad^{13,14}.

Durante las *XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis FUITB-2018*, que se celebrarán en Barcelona el 26-27 de Noviembre de 2018, presentaremos los resultados preliminares sobre el rendimiento diagnóstico del Xpert MTB/RIF Ultra en el contexto de un estudio de contactos en una región con alta prevalencia de VIH y TB^{15,16}, así como su correlación con otras medidas de carga bacilar.

Bibliografía

1. Nguenha D, Manhiça I, Garcia-Basteiro AL, Cowan J. Tuberculosis in Mozambique: Where Do We Stand? 2018.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva, Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2018.
3. UNDP. Human Development Reports. 2015. <http://hdr.undp.org/en/countries/profiles/MOZ> (accessed Sept 3, 2016).
4. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50 Suppl 3:S201-7.
5. Lopez-Varela E, Augusto OJ, Guerra L, et al. Low paediatric tuberculosis case detection rate in Southern Mozambique. *European Respiratory Journal*. 2016;47:1003-5.
6. Mungambe K, Boene H, Vidler M, et al. Barriers and facilitators to health care seeking behaviours in pregnancy in rural communities of southern Mozambique. *Reproductive health*. 2016;13 Suppl 1: 31.
7. Mindu C, López-Varela E, Alonso-Menéndez Y, et al. Caretakers' perspectives of paediatric TB and implications for care-seeking behaviours in Southern Mozambique. Submitted 2016.
8. Noé A, Ribeiro RM, Anselmo R, et al. Knowledge, attitudes and practices regarding tuberculosis care among health workers in Southern Mozambique. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17:2.
9. García-Basteiro AL, Brew J, Williams B, Borgdorff M, Cobelens F. What is the true tuberculosis mortality burden? Differences in estimates by the World Health Organization and the Global Burden of Disease study. *International Journal of Epidemiology*. 2018;1-12.
10. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public Health Reports*. 2005;120:271-7.
11. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: Are there implications for removal of respiratory isolation? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59:794-8.
12. Beynon F, Theron G, Respeito D, et al. Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa. *Scientific Reports*. 2018;8:5201.
13. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18:76-84.
14. García-Basteiro AL, Saavedra B, Cobelens F. The Good, the Bad and the Ugly of the Next-Generation Xpert Mtb/Rif(®) Ultra Test for Tuberculosis Diagnosis. *Archivos de Bronconeumología*. 2017; published online July 10. DOI:10.1016/j.arbres.2017.05.023.
15. García-Basteiro AL, López-Varela E, Respeito D, et al. High tuberculosis burden among people living with HIV in southern Mozambique. *The European Respiratory Journal*. 2015;45:547-9.
16. García-Basteiro AL, Miranda Ribeiro R, Brew J, et al. Tuberculosis on the rise in southern Mozambique (1997-2012). *The European Respiratory Journal*. 2017;49:1601-83.

Creación de un centro de investigación en Angola

Israel Molina

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Israel Molina

E-mail: imolina@vhebron.net

El Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud, PROSICS, ha participado en numerosos proyectos de investigación y de cooperación. En concreto en Angola, desde el año 2007 se ha establecido una estrecha colaboración que finalmente fue refrendada a través de un convenio institucional firmado por el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP) de Cubal, el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) y la Fundación Hospital Vall Hebron Institut de Recerca, (VHIR).

Esta relación de colaboración se ha materializado de diferentes formas: soporte mediante sesiones de telemedicina semanales entre los profesionales de Angola y los del Hospital Vall Hebron, el intercambio entre personal médico sobre el terreno durante todo el año para apoyar al hospital, así como la implementación de proyectos de investigación y de salud pública/comunitaria.

La creación del Centro de Investigación

Todas estas intervenciones han llevado a detectar una necesidad no cubierta de desarrollo sanitario, educación para la investigación y capacitación de profesionales de la salud. Por ese motivo en el año 2012 se estableció un convenio marco entre HUVH, VHIR, HNSP y la Universidad Katyavala Bwila de Benguela. Esta fructífera colaboración ha derivado de manera natural con la creación del Centro de Pesquisas em Saúde de la Universidad Katyavala Bwila, (CPSUKB) este año 2018, con sede en el propio HNSP. En la creación del cual, PROSICS ha participado muy activamente, desde el inicio del mismo, así como garante de la calidad científica de los proyectos y programas de formación que se van a desarrollar.

Además, PROSICS tiene un papel relevante en la coordinación, creación y puesta en marcha del Centro de Pesquisas em Saúde (CPSUKB), en la utilización de todos los recursos materiales disponibles, de formar recursos humanos en investigación, de establecer y apoyar nuevos proyectos y sus equipos de inves-

tigación, de facilitar el acceso a bancos de datos existentes, de promover y articular la colaboración con otros centros e instituciones nacionales e internacionales, con el fin de asegurar un ejercicio más eficaz en la producción de conocimiento y de su aplicación en la comunidad.

Su creación está relacionada con el beneficio directo para la población general, el sistema de salud del país y supone un impulso en la investigación en las enfermedades infecciosas más prevalentes a nivel nacional. Los avances en este campo repercutirán directamente en la población general del país dando un impulso en la investigación en enfermedades prioritarias para la política sanitaria del país.

La creación de un Instituto de Investigación en Angola también significará un Refuerzo en Recursos Humanos profesionalizados, formados y distribuidos en zonas rurales, participación en proyectos colaborativos y captación de financiamiento internacional competitivo.

Para la Universidad de Katyavala Bwila, la creación del CPSUKB será clave ya que verá expandido y fortalecido su programa de formación. Participará en las actividades de formación del CPSUKB y tendrá un papel clave en el establecimiento de un Programa de Formación e intercambio con otros centros, así como en la creación de una oferta de cursos de formación de postgrado que complemente la oferta docente existente en el país

Impacto cualitativo

Todas las intervenciones realizadas han sido enfocadas al desarrollo y codesarrollo sanitarios. El impacto cualitativo ha sido la mejora en la adherencia al tratamiento, la prevención y el control de enfermedades prevalentes como tuberculosis y otras enfermedades asociadas a la pobreza (Malaria, geohelmintiasis, esquistosomiasis).

En el caso de la tuberculosis, la implementación de una técnica genotípica rápida (Xpert) complementada con una estrategia DOT eficaz, acorde con la nueva realidad de resistencias (tratamientos más complejos), ha permitido la instauración de un

tratamiento efectivo reduciendo la alta morbi-mortalidad de esta enfermedad en la zona, la carga de enfermedad, su transmisión y favoreciendo su prevención y control.

En la misma línea, el fortalecimiento de las capacidades del Laboratorio de Diagnóstico Clínico en Cubal (mejora de la organización y formación de personal) ha facilitado el diagnóstico, tratamiento y seguimiento correcto de las enfermedades prevalentes en la zona (TBC, VIH, Malaria, geohelmintiasis, esquistosomiasis, etc). Y ha permitido dar un salto cualitativo de calidad con el impulso de una red de vigilancia epidemiológica para estimar la prevalencia de la tuberculosis y TBC-MDR en esta región y compartir los resultados con la Dirección General de Salud Pública de la provincia de Benguela. Tal colaboración ha permitido reevaluar las pautas terapéuticas establecidas con el fin de mejorar las guías de tratamiento existentes del Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis.

El disponer de datos reales sobre las principales endemias de la región y por tanto su conocimiento epidemiológico, ha tenido una clara repercusión sobre los futuros pacientes diagnosticados de tales enfermedades, y ha contribuido a dar luz a una realidad que para muchos programas a nivel central, era del todo desconocida. El impacto sobre los pacientes en primera línea, así como a nivel poblacional es elevado, ya que además de poder actualizar los protocolos nacionales de diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades, permite poder diseñar estrategias de intervención a nivel poblacional, donde su impacto y beneficio es multiplicador.

Por tanto, las intervenciones llevadas a cabo sobre el terreno, han aspirado a obtener datos concluyentes con un grado de impacto a diferentes niveles, desde el propio paciente, el personal hospitalario y la propia comunidad.

Respuesta inmune y expresión de RNA en los pacientes operados de TB

Cristina Vilaplana

Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Badalona. Barcelona. CIBER Enfermedades Respiratorias.Madrid.

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@gmail.com

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica que afecta a más de 10 millones de personas cada año a nivel mundial¹. Sin embargo, a día de hoy todavía no existe ningún marcador validado de protección, diagnóstico o pronóstico. En Georgia, al igual que en otros muchos países de la antigua Unión Soviética, la cirugía se aplica de forma rutinaria en aquellos pacientes en que tras un tratamiento farmacológico adecuado existen lesiones extensas y persistentes visibles por rayos X (principal indicación), o en los que surgen complicaciones que requieren una solución quirúrgica inmediata (por ejemplo hemoptisis severa). En todos los casos la cirugía se indica tras valoración individualizada por un Comité y siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². La incidencia de TB en este país es de 86 por 100.000 habitantes, y aproximadamente un 18% de los casos pulmonares notificados son causados por cepas multidrogo-resistentes (MDR-TB)³.

En el marco del proyecto SH-TBL (registrado en la base de datos pública ClinicalTrials.gov con el código NCT02715271), llevado a cabo en colaboración con el *National Center for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tbilisi, Georgia), se está realizando en la Unitat de Tuberculosis Experimental el estudio de la respuesta inmune de los pacientes con tuberculosis (TB) sometidos a cirugía terapéutica. El objetivo de este proyecto es evaluar la expresión génica y la respuesta inmune del huésped tanto a nivel local (de diferentes partes de la lesión pulmonar y de tejido pulmonar sano) como sistémico (sangre y orina, el día de la cirugía y al alta hospitalaria).

En este contexto, durante un período de 2 años se han obtenido muestras y datos de un total de 36 pacientes, de los cuales 15 son debidos a TB sensible a fármacos (DS-TB) y 21 son de MDR/XDR-TB. La generación del perfil transcriptómico se ha realizado por *Next Generation Sequencing* (NGS), a partir de muestras de

tejido pulmonar de 14 pacientes (6 DS-TB y 8MDR/XDR-TB), de los que se obtuvo el RNA-total del huésped mediante métodos de criofractura y molienda de calidad suficiente en un total de 88 muestras. Una mayor degradación del RNA correlacionó con las zonas más necróticas del granuloma.

Se han evidenciado perfiles de expresión diferente entre el tejido sano y el tejido de la lesión tuberculosa, y entre las diferentes partes de la misma. A día de hoy se está realizando el análisis funcional: identificación de las vías de señalización claves en la patogenia usando diferentes softwares (Ingenuity Pathway Analysis (IPA)) y comparación con las biofirmas publicadas en muestras de sangre. En un segundo paso se validará la biofirma identificada en el resto de pacientes mediante RT-qPCR.

En cuanto a la respuesta inmune a nivel sistémico, se realizó determinación de citosinas y quimiocinas y proteínas inflamatorias y de respuesta innata en muestras de los 36 pacientes, mediante técnicas de Western Blot, Luminex y ELISA. Los resultados preliminares del estudio inmunológico en sangre y orina sugieren diferencias determinadas por factores del huésped y de la mycobacteria, existiendo diferencias significativas en el perfil de respuesta inmune dependientes del sexo, muestreo pre y post-cirugía y patrón de sensibilidad a fármacos.

Esperamos que la correlación de los resultados obtenidos con la severidad clínica del paciente y su pronóstico nos pueda permitir encontrar una biofirma genética y un panel de biomarcadores específicos que reflejen lo que está sucediendo a nivel

local en pulmón, que a la larga nos serían útiles en el manejo de los enfermos y en la personalización del tratamiento.

Agradecimientos

Este Proyecto ha recibido financiación del Gobierno Español-Fondos FEDER a través de MS13/00174, PI16/01511 y la red CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD); de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 16/023); y del AGAUR FI (2017 FI_B_00797). Parte del trabajo fue realizado por Asimakis Avramopoulos, que recibió una beca EACEA en el contexto del Programa de Master Leading International Vaccinology Education (LIVE).

Bibliografía

1. The World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Internet]. 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
2. The World Health Organization Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB [Internet]. 2014. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf?ua=1
3. World Health Organization. WHO Tuberculosis country profiles [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

Control y prevención de la tuberculosis en un contexto insular: el caso de São Tomé i Príncipe

Xavier Vallès

Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Vallès

E-mail: xvalles@gmail.com

La República de São Tomé i Príncipe (STP) es un pequeño estado insular de 1.001 Km² formado por las islas de São Tomé y Príncipe, con 197.000 habitantes, situado en la línea del Ecuador, frente a las costas de África Central¹.

La tuberculosis es uno de los principales problemas de Salud Pública en STP, con un incidencia de casos notificados de cerca de 100 por 100.000 habitantes en 2016. En números absolutos esto significa 192 casos declarados (2016), de los cuáles el 19,3% son

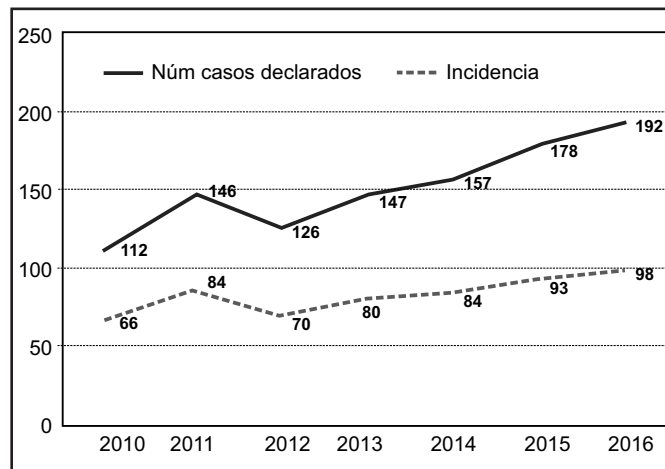
VIH positivos². Cabe señalar además la detección los últimos años de casos esporádicos de Tuberculosis resistente a los fármacos (MDR-TB) y el aumento progresivo de los casos declarados de TB de todas las formas, aunque este hecho debe atribuirse a la mejora en la detección y notificación experimentada durante los últimos años.

Desde la primera década de este siglo, se ha estructurado el programa de lucha contra la tuberculosis basado en las estrategias y recomendaciones de la OMS debidamente contextualizadas a STP:

- La mejora del Tratamiento Directamente Observado (TDO).
- El abordaje de la coinfección TB/VIH y de la Tuberculosis Multiresistente (MDR-TB).
- La contribución para el refuerzo del Sistema de Salud.
- La implicación de todas las entidades socias que trabajan en los cuidados de la TB.
- El empoderamiento de los pacientes y sus comunidades.
- La creación de condiciones para la promoción de la investigación³.

Al mismo tiempo, se estableció un sistema descentralizado del programa en cada uno de los 7 distritos, con un punto focal de TB, laboratorio básico para el diagnóstico y seguimiento (examen de esputo) y un equipo de agentes de salud comunitaria encargados del TDO. Desde 2010 se ha observado un aumento de detección de los casos de TB (ver Figura 1), atribuida a la mejora de la performance del sistema de cribado y diagnóstico. Al mismo tiempo se ha observado un aumento significativo de 10 años de la edad media de los pacientes con TB (32 en 2010 y 42 en 2016) y un notable aumento de los casos BK- que actualmente representan más del 50% de los diagnósticos⁴. Los indicadores básicos son adecuados excepto un éxito terapéutico limitado del 78% de los casos BK+, y una mortalidad específica del 7% que se han atribuido a la sobrecarga del sistema (más diagnósticos), junto con las principales flaquezas detectadas: las limitadas condiciones materiales de los ASC sobre los que recae la mayor parte del seguimiento de DOT, la vulnerabilidad de los pacientes TB y sus familias y la falta de programas de atención

Figura 1. Evolución de los casos declarados de TB en São Tomé i Príncipe.



transversal (social y alimentaria). La condición insular, junto con un sistema descentralizado eficaz, favorece la proximidad de los centros de diagnóstico y tratamiento y el seguimiento a nivel comunitario, así como un aislamiento relativo que dificulta la entrada de nuevas cepas del exterior. Los datos epidemiológicos indican una mejora progresiva del sistema de detección precoz (aumento de BK-) y que se diagnostican cada vez más reactivaciones de infecciones remotas (aumento media de edad) lo que sugiere una disminución de nuevas infecciones. En STP se dan las condiciones generales para conseguir un control de la TB de acorde con los objetivos programáticos de la OMS para 2035 si hay un apoyo sostenido y adecuado.

Bibliografía

1. Inquérito de Indicadores de Múltiples Agregados (MICS) en STP, 2014.
2. Implementing End-TB Strategy: The essentials. WHO 2015, disponible en http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/
3. Plan Estratégico de Luta contra a Tuberculose em Sao Tome i Principe 2013-2017.
4. Relatório progresso consolidado do PNLT 2016, versao final. CNE 2016.