

# MESA: Estudios en curso

**Moderadores:** **Andrés Marco.** Programa VIH /sida y hepatitis víricas. EAPP Model. ICS. Barcelona.

**Joan P. Millet.** Agència de Salut Pública de Barcelona. Serveis Clínics. Barcelona.

## Revisión sobre el retraso diagnóstico en TB

**Teresa Rodrigo**

Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR

Correspondencia:

Teresa Rodrigo

E-mail: pii\_tb\_teresa\_rodrigo@separ.es

## Introducción

Según el informe anual de la Organización Mundial de la Salud (WHO) 2017, la tuberculosis (TB) es la causa principal de muerte debida a un único agente infeccioso incluso por encima de las causadas por el VIH/SIDA. En 2016, se estima que 10.4 millones de personas padecieron TB en el mundo y, además, alrededor de 600.000 casos fueron resistentes a rifampicina (RR-TB) y de ellos 490.000 eran multirresistentes (MDR-TB)<sup>1</sup>.

Es la misma WHO quien basa las estrategias de control de la enfermedad en 4 pilares básicos:

1. Diagnóstico precoz que incluya test de sensibilidad a drogas y screening de estudio de contactos en especial en los de alto riesgo.
2. Tratar todos los casos de TB, incluyendo los resistentes.
3. Gestión de la TB/VIH y otras comorbilidades.
4. Tratamiento preventivo en personas de alto riesgo y vacunación contra la TB

El retraso diagnóstico en una enfermedad como la TB tiene importantes consecuencias clínicas<sup>2</sup> (diagnóstico de la enfermedad en estado clínico más avanzado con mayor probabilidad de secuelas y/ o muerte) y epidemiológicas<sup>3,4</sup> (aumento del riesgo de transmisión).

En el diagnóstico de un caso de TB forman parte distintos implicados: el paciente, que debe acudir a solicitar ayuda médica; el médico, que debe sospechar la enfermedad; las técnicas de diagnóstico por imagen; las técnicas de laboratorio y los responsables sanitarios que deben aportar los medios necesarios<sup>5</sup>.

En base a las recomendaciones de la WHO y las consecuencias que el retraso diagnóstico tiene para el control de la enfermedad se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre este tema, con el objetivo de conocer cuál es la situación en España con respecto a otros países de baja incidencia.

## Método

Se define como retraso diagnóstico el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento de la misma por parte del facultativo.

Tomando como referencia los resultados de un estudio sobre "Retraso Diagnóstico de la Tuberculosis en España" llevado a cabo por el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR en el que se obtuvo la mediana de días de retraso diagnóstico y los factores relacionados con el mismo tanto en el total de casos como en los casos bacilíferos, así como el retraso debido al paciente y el relacionado con el sistema de salud, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema.

Dicha revisión se realizó en los principales buscadores médicos internacionales con las palabras clave: *tuberculosis*, *retraso diagnóstico*, *diagnosis delay*, *late diagnosis*, *retraso diagnóstico en España*, *diagnosis delay in Spain* y *late diagnosis in Spain*, buscando las publicaciones científicas habidas en los años 2015 a 2018 sobre los temas relacionados con las palabras claves referidas.

## Resultados

En el estudio referido la mediana de días de retraso diagnóstico en el total de casos (657) fue de 62 días y los factores relacionados con el mismo fueron: ser inmigrante, haber recibido la 1ª asistencia en médico de primaria o especialista de zona, no estar afectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, ser usuario de drogas, muestra diagnóstica de exudados o biopsia de tejidos y la localización pleural. En el 88% de los casos el retraso se debió al paciente y en el 12% de los casos fue causado por el Sistema Sanitario.

Cuando se estudió la mediana de días de retraso en el caso de pacientes bacilíferos (342), esta fue de 61 días diagnóstico y los factores relacionados con el mismo fueron: ser inmigrante, haber recibido la 1ª asistencia en atención primaria y ser usuario de drogas. En este caso, el 82,6% del retraso era debido al paciente y el 17,4% se debía al Sistema Sanitario.

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo, dio como resultados escaso número de estudios sobre el tema en España, todos

ellos anteriores a 2015, y algunos estudios interesantes en otros países que pueden servir de referencia comparativa a la situación actual hallada en el trabajo del PII TB.

## Bibliografía

1. WHO Report (2017) World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva. En: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
2. Morales Conejo M, Guerra Vales JM, Moreno Cuerda VJ, Varona Arche JF, Hernando Polo S, Palenque Mataix E, et al. Tuberculosis en la autopsia. Estudio anátomo-clínico: análisis de 92 casos encontrados entre 2.180 autopsias. *Rev Clin Esp.* 2007;207(6):278-83.
3. Golub JE, Bur S, Cronin W A, Gange S, Baruch N, Comstock G. W, et al. Delayed tuberculosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):24-30.
4. Bran CM, Caylà JA, Domínguez A, Camps N, Godoy P, Orcau A, et al. Grupo de estudio de los Brotes de Tuberculosis de Cataluña. Study of tuberculosis outbreaks reported in Catalonia, 1998-2002. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(6):206-6.
5. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvao ML, et al. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(4):146-52.

## Spatiotemporal epidemiology in TB control

**Carla Nunes**

NOVA National School of Public Health and Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa.

Correspondencia:

Carla Nunes

E-mail: CNunes@ensp.unl.pt

This presentation is about Spatiotemporal Epidemiology in TB control. Some theoretical concepts will be presented, namely spatiotemporal epidemiology, spatial dependence, semivariogram, spatiotemporal clusters analyses and spatial regressions. After that, based on five published studies, the usefulness of these concepts will be demonstrated. Goals and methods of these papers are briefly reproduced here:

1. Nunes C. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. *International Journal of Health Geographics.* 2007;6:30.

The purpose of this study is to determine if there are spatiotemporal tuberculosis incidence clusters in continental Portugal. In methodological terms, the spatial scan statistic, used to identify spatiotemporal clusters, was improved by including two new approaches: definition of window sizes in the cluster scanning processes considering empirical mean spatial semivariograms and an independent and posterior validation of identified clusters (based on geostatistical simulations).

2. Couceiro L, Santana P, e Nunes C., Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. Volume 15, Number 9, 2011.

The aim of this study was to estimate the occurrence of pulmonary TB (PTB) to identify potential risk factors and to define high-risk areas in Portugal (2004–2006). The relevance of the common risk factors identified was evaluated at the national and local levels. Considering local public health at the municipality level, the main objective of this study was the support of local interventions, identifying local high-risk areas and the corresponding local risk factors. A complex statistical methodology based on correlation analysis, spatial clustering, risk maps and multivariate regression models was developed.

3. Areias C, Briz T, Nunes C. Pulmonary tuberculosis space-time clustering and spatial variation in temporal trends in Portugal, from 2000 to 2010. An updated analysis. *Epidemiology and Infection Journal*. 2015;143:3211-9. We aimed to update knowledge on municipality-years pulmonary TB incidence clustering, identify areas with different time trends, and show the potential of combining complementary clustering methods in control of infectious diseases. Space-time clustering and spatial variation in temporal trends methods were applied.

4. Nunes C, Duarte R, Veiga AM, Taylor B. Who are the patients that default tuberculosis treatment? Space Matters!" *Epidemiology and Infection Journal*. 2017;145:1130-4. doi:10.1017/S09502688160033

The goals of this article are: (i) to understand how individual characteristics affect the likelihood of patients defaulting their pulmonary tuberculosis (PTB) treatment regimens; (ii) to quantify the predictive capacity of these risk factors; and (iii) to quantify and map spatial variation in the risk of defaulting. We used logistic regression models and generalized additive models with a spatial component to determine the odds of default across continental Portugal.

5. Nunes C, Taylor B. Modelling the Time to Detection of Urban Tuberculosis in two big cities in Portugal: a Spatial Survival Analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(9):1219-25.

OBJECTIVE: To examine delays in tuberculosis (TB) diagnosis using a spatial component in two high incidence cities, Lisbon and Oporto, in Portugal, a low-incidence country. DESIGN: A retrospective nationwide study was conducted based on official TB data between 2010 and 2013 to analyse diagnostic delays at the lowest administrative level (freguesias) using spatial survival analyses, taking into account individual level covariates.

## Incidencia de tuberculosis en contactos con infección tuberculosa latente

M. Martin-Sanchez, S. Brugueras, A. de Andrés, P. Simon, P. Gorrindo, M. Ros, E. Masdeu, JP. Millet, J. Caylà, À. Orcau

Agència de Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

Mario Martín

E-mail: martinsanchezmario@gmail.com

## Introducción

Los contactos de casos con tuberculosis (TB) tienen un riesgo aumentado de infección tuberculosa latente (ITL) y de enfermedad tuberculosa respecto a la población general, especialmente los contactos de casos con TB pulmonar bacilífera (TBP-BK+)<sup>1</sup>.

El riesgo en personas infectadas a lo largo de la vida se estima clásicamente en un 5-10% sin tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), siendo mayor en los dos primeros años tras la infección y decreciendo conforme pasa el tiempo<sup>2</sup>. Estudios más recientes realizados en países con baja incidencia indican que el riesgo de TB activa a los 5 años de la infección

podría llegar a ser de un 9,5% o de incluso de un 15%, existiendo variabilidad en dicho porcentaje a nivel poblacional en estudios realizados en diferentes ámbitos<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de TB y sus factores de riesgo, en una cohorte de contactos infectados de casos con TBP-BK+ en Barcelona, ciudad con un sistema experimentado de vigilancia y control de la TB y un patrón epidemiológico de transición hacia la baja incidencia.

## Métodos

Estudio de cohortes retrospectivo de contactos infectados y con una intensidad de contacto mínimo de una hora diaria de casos con TBP-BK+ que iniciaron tratamiento entre 2008 y 2014 detectados por el programa de vigilancia y control de la TB de Barcelona (PCTB).

Se realizó un estudio descriptivo de los contactos y un análisis de los valores perdidos para la variable indicación y cumplimiento del TITL (ICT), así mismo, se estudiaron los factores asociados a no cumplimiento.

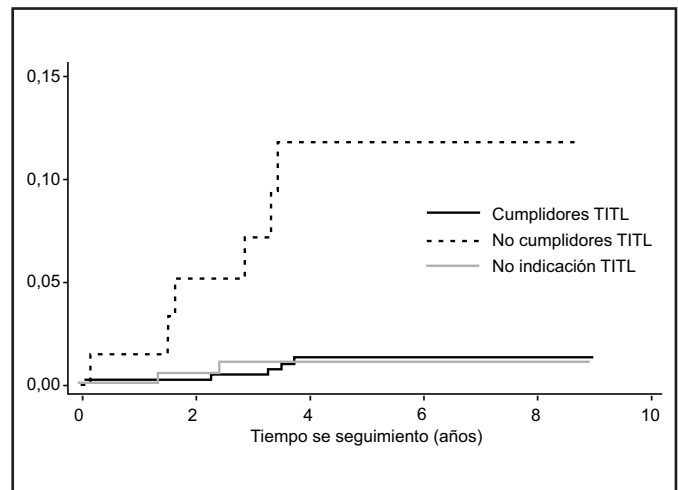
Los contactos se siguieron hasta que desarrollaron TB o el final de 2016. Se calculó la incidencia a los dos y cinco años por curvas de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox para determinar los factores de riesgo.

## Resultados

Entre 2008 y 2014 se diagnosticaron 2637 casos de TB en Barcelona, de los cuales 697 tuvieron una TBP-BK+. 565 (81,1%) tuvieron un seguimiento completo de los contactos, teniendo como resultado al menos un contacto íntimo o frecuente. De estos casos, se estudiaron 3097 contactos de los cuales 81 (2,6%) fueron casos coprevalentes de TB y 977 (31,6%) resultaron infectados, siendo 92 de ellos infectados y conversores en la prueba de tuberculina o en IGRAs.

Se consiguió recuperar información del seguimiento de 953 (97,5% del total) contactos infectados que compusieron la cohorte de estudio. El 57,2% eran hombres, el 56,6% eran de un país de origen diferente a España y el 58,8% eran menores de 40 años. La mayoría eran contactos íntimos y de ámbito familiar. Respecto a la ICT, a 238 (25,0%) no se les indicó, en 125 (13,1%) no se contaba con información al respecto, cumplieron el TITL 518 (54,4%) y 72 (7,6%) no cumplieron. El cumplimiento del tratamiento fue del 87,6%. El tener un país de origen diferente a España se asoció al no cumplimiento (*Odds Ratio* Ajustada (ORa) 2,0; IC95%=1,0-3,7). Así mismo, el país de origen diferente a España (ORa 2,3; IC95%=1,3-3,8), el tener un ámbito de con-

**Figura 1. Riesgo acumulado de tuberculosis en contactos cercanos de casos con tuberculosis pulmonar bacilífera estratificado por indicación y cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente. Barcelona 2008-2016.**



Función de riesgo acumulado H(t) estimada por Nelson-Alen. TITL: tratamiento de la infección tuberculosa latente

tacto comunitario (ORa 2,4; IC95%=1,4-4,1) y no ser conversor en la prueba de tuberculina o IGRA (ORa 5,4; IC95%=1,3-22,9) se asociaron a tener un valor perdido para la ICT.

La probabilidad de desarrollar TB a los 2 años fue del 0,7% (IC95%=0,3-1,6). En los contactos que cumplieron el TITL el riesgo fue del 0,2% (IC95%=0,1-1,4%) y del 0,5 (IC95%=0,1-3,4%) en aquellos sin indicación. Mientras que en no cumplidores fue del 5,0% (IC95%=1,6-14,7%). A los 5 años, la probabilidad de desarrollar TB fue del 1,8% (IC95%=1,1-3,1). En los contactos que cumplieron el TITL el riesgo fue del 1,2% (IC95%=0,5-2,9%) y del 1,0 (IC95%=0,3-4,0%) en aquellos sin indicación. Por otro lado, en no cumplidores fue del 11,2% (IC95%=5,1-23,3%) (Figura 1).

Se determinaron los factores de riesgo de TB siendo estadísticamente significativo el no cumplimiento del TITL (HR 9,6, IC95%=3,9-31,8) respecto a los cumplidores, y ofreciendo valores próximos a la significación ser mujer (HRa 3,0; IC95%=0,9-9,7) y proceder de otro país de origen (HRa 3,3; IC95%=0,9-11,8).

## Conclusiones

Los contactos infectados de casos con TBP-BK+ presentan una incidencia muy elevada de TB, lo que les convierte en un grupo de alto riesgo. Especialmente en aquellos con indicación de TITL que no cumplieron con el tratamiento indicado, al tener diez veces más riesgo de desarrollar TB que los que sí lo cumplieron.

Para conseguir una disminución en la incidencia de TB sería necesario conseguir una máxima cobertura del estudio de

contactos y desarrollar estrategias que permitan aumentar la adherencia al TITL.

## Bibliografía

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140-56.
2. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044-52.
3. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection...15%?. *Chest*. 2016;149(2):516-25.
4. Lee M-R, Ho C-M, Lee C-H, et al. Tuberculosis contact investigation in an intermediate burden setting: implications from a large tuberculosis contact cohort in Taiwan. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1-4.

## Individualización del periodo de aislamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar

**María Ramírez**

*Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.*

Correspondencia:

María Ramírez

E-mail: ferchita@gmail.com

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad contagiosa de transmisión aérea. Tras el inicio del tratamiento, la contagiosidad se mantiene vigente durante un periodo de unas semanas pero, a pesar de que las guías aconsejan una cuarentena de entre 2 a 3 semanas, cerca del 50% de los pacientes siguen mostrando una baciloscopia o un cultivo de esputo positivo tras un mes de tratamiento<sup>1,2</sup>. En definitiva, hasta la fecha no disponemos de un método fiable para estimar la duración del periodo de contagiosidad para cada caso concreto sin podernos aventurar a recomendar un periodo de aislamiento determinado sin el riesgo de prolongar o reducir en exceso la duración del mismo.

A fin de dar respuesta a este interrogante, hemos puesto en marcha un estudio con el objetivo de evaluar un conjunto amplio de variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, microbiológicas y radiológicas, determinadas bien en el momento del diagnóstico o bien tras cuatro y ocho semanas de tratamiento, potencialmente asociadas al periodo de contagio del paciente, tomando como referencia la positividad o negatividad del cultivo de esputo tras estos intervalos. La finalidad última del estudio será intentar predecir, para cada paciente, el periodo de aislamiento que deberíamos recomendarle.

Se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico en el que se analizarán todos los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia y cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosticados entre los años 2010 a 2017 en tres centros catalanes: el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, el Hospital Universitario de Bellvitge, y la Unidad de Tuberculosis del hospital de la Vall d'Hebron. Al finalizar el estudio prevemos la inclusión de 300 pacientes que cumplan con las características descritas, obteniendo los datos de las historias clínicas informatizadas de los pacientes, previo consentimiento.

## Resultados obtenidos hasta el momento

Hasta la fecha se ha revisado la información clínica de un total de 524 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, de los cuales se han incluido 229 (43,7%) que muestran la baciloscopia de esputo inicial positiva y el cultivo posterior positivo para *M. tuberculosis*. Tras el primer mes de tratamiento 94 pacientes (40,9%) presentaron cultivo positivo y tras el se-

gundo mes encontramos 32 pacientes (14,7%) con positividad persistente.

La media de edad de la población fue de 4,8 años ( $\pm 16$ ) con un predominio de varones (66%) y en su mayoría provenientes de Europa occidental. 18 pacientes presentaban algún tipo de inmunosupresión, 22 pacientes (9,6%) tenían diagnóstico de EPOC y 22 (9,6%) diabetes *mellitus*. Más de la mitad de los pacientes eran fumadores (54,3%) y un 21,3% bebedores de riesgo.

A continuación se describen asociaciones estadísticamente significativas para la presencia de cultivo positivo tras 4 semanas de tratamiento: fumadores ( $p$  0,003), bebedores ( $p$  0,070), la presencia en la visita de inicio de ( $p$  0,026) y pérdida de peso ( $p$  0,006). También se han encontrado estadísticamente significativas algunas alteraciones analíticas como la leucocitosis ( $>11000$ ) con una  $p$  0,021, la neutrofilia ( $>7500$ ) con una  $p$  0,000 y valores de proteína C reactiva de  $>100$  mg/L ( $p$  0,007). No se han detectado asociaciones significativas para el sexo, VIH, EPOC, DM, presentación clínica con tos, expectoración, dolor torácico y hemoptisis. Tampoco con otras alteraciones analíticas como la linfopenia.

En cuanto a la persistencia del cultivo positivo a las 8 semanas de iniciado el tratamiento existe asociación estadística con las siguientes variables: bebedores ( $p$  0,039), en la visita de inicio la presencia de fiebre ( $p$  0,032), expectoración ( $p$  0,063) y linfopenia de  $<1500$  con una  $p$  0,006. En la visita control tras 4 semanas de tratamiento encontramos las siguientes asociaciones significativas con un cultivo positivo al segundo mes: expectoración ( $p$  0,000), dolor torácico ( $p$  0,011) y linfopenia con una  $p$  0,05. En el primer mes 33 de 187 pacientes con baciloscopia positiva en el primer mes presentaban cultivo positivo en el segundo mes ( $p$  0,006) y 28 de 64 pacientes con cultivo positivo en el primer

mes también persistían con dicha positividad al segundo mes ( $p$  0,000). No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con el resto de variables estudiadas, mencionadas anteriormente.

Estos resultados preliminares sugieren que existen diferencias significativas entre los pacientes que se mantienen contagiosos al cabo de 4 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento y los restantes casos. En concreto, podemos inferir que los pacientes que son bebedores y/o fumadores, y que durante el debut clínico presentan fiebre, pérdida de peso, leucocitosis, neutrofilia y/o PCR  $> 100$ mg/L tienen mayores probabilidades de seguir siendo contagiosos a las 4 semanas. Así mismo, para los pacientes que son bebedores y que en el momento del diagnóstico presentan fiebre, expectoración y/o linfopenia, que a las 4 semanas presentan expectoración, dolor torácico y/o linfopenia, la probabilidad de seguir siendo contagiosos es significativamente más elevada. La persistencia de positividad de la baciloscopia o el cultivo a las 4 semanas también se asocia a su positividad a las 8 semanas.

En este momento estamos pendientes de incluir en el estudio determinadas variables microbiológicas o radiológicas que en estudios previos se habían relacionado, de forma aislada, con una mayor duración del periodo de contagiosidad.

## Bibliografía recomendada

1. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 May 5. Home Isolation to Prevent Tuberculosis Transmission: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa (ON); 2014.
2. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Kuaban C. Non-conversion of sputum culture among patients with smear positive pulmonary tuberculosis in Cameroon: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. England; 2014;14:138.