

MESA I. TESIS SOBRE TUBERCULOSIS PRESENTADAS EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES

Moderadores: Josep M. Miró. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Fernando Alcaide. Servei de Microbiologia. Hospital de Bellvitge-IDIBELL. Universitat de Barcelona. Barcelona.

La Tuberculosis Multirresistente en una área rural de Angola

Mª Luisa Aznar

Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.

Correspondencia:

Mª Luisa Aznar

E-mail: maznarru@gmail.com

La Tuberculosis Multirresistente (TB MDR) es una enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistente a la rifampicina (RIF) e isoniazida (INH). En 2017 se notificaron a nivel mundial más de 160.000 casos de TB MDR, de los cuales sólo un 25% inició tratamiento con fármacos de segunda línea. Sin embargo, las estimaciones sugieren que unos 558.000 casos desarrollaron TB resistente a RIF, y que de estos un 82% tenían TB MDR¹. Existen numerosas barreras que justifican las diferencias entre los casos notificados y los casos estimados, como son la dificultad de acceso a los sistemas de salud, la falta de medios diagnósticos y la falta de notificación de casos. En Angola, se desconocía la prevalencia de TB MDR debido a la falta de métodos apropiados para su diagnóstico. La realización de los proyectos relacionados con la presente tesis puso de manifiesto los primeros casos del país.

Los trabajos que componen esta tesis se realizaron a raíz de un primer estudio realizado por nuestro grupo en el que se observó una alta proporción de fracaso entre los pacientes diagnosticados de TB que iniciaban tratamiento con fármacos de primera línea². Estos datos hicieron sospechar la posibilidad de que una de las causas del alto porcentaje de fracasos fuera la existencia de TB MDR. Para corroborar esta hipótesis, se instaló el primer equipo de diagnóstico molecular rápido de detección de MTB y resistencia a RIF (Xpert MTB/RIF) en el país, lo que permitió conocer la prevalencia de esta enfermedad, así como poder iniciar el tratamiento adecuado con fármacos de segunda línea

en los pacientes infectados por cepas de TB MDR³. El primero de los trabajos que componen esta tesis describe la prevalencia de TB MDR encontrada en Cubal, con cifras mucho más altas a las estimadas por la OMS para Angola (8% en pacientes no tratados previamente para TB y 71,1% en los pacientes que habían recibido tratamiento para TB previamente), así como los factores relacionados con el desarrollo de TB MDR⁴. En el segundo trabajo se describen las características clínicas y la evolución de los pacientes diagnosticados de TB MDR que fueron tratados con un régimen estandarizado de segunda línea, observándose que más del 80% de los pacientes presentaron efectos adversos relacionados con los fármacos de segunda línea y que sólo un 54% de los casos completaron el tratamiento y se curaron⁵.

Las conclusiones de esta tesis han sido enormemente valiosas para conocer que la TB MDR es un problema importantísimo en el país. A raíz de los hallazgos observados en los artículos descritos en esta tesis el programa nacional de Angola de lucha contra la TB (PNLT) ha instalado nuevos aparatos Xpert MTB/RIF en el país y las guías de tratamiento se han modificado, contemplando el régimen de segunda línea e iniciándose los trámites para la realización de un estudio epidemiológico para conocer la prevalencia de TB MDR a nivel nacional.

Bibliografía

1.WHO. Global tuberculosis report 2018.

2. López T, Moreno M, Salvador F, et al. Tuberculosis diagnosed in a rural setting in Angola. Accuracy of follow-up sputum smears to predict outcome. *Pathog Glob Health.* 2013;107:5-10.
3. Rando-Segura A, Aznar ML, Moreno MM, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a rural setting, Angola. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:569-72.
4. Aznar ML, Rando-Segura A, Moreno MM, et al. Prevalence and risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in Cubal, Angola: a prospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(1):67-72.
5. Aznar ML, Rando-Segura A, Moreno MM, et al. Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(3):502-9.

Prevention and Control Interventions for the STIs/HIV/TB Syndemic in Resource-constrained Settings

Juan Ignacio García

Population Health Program, Tuberculosis Group. Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX. USA

Correspondencia:

Juan I. García

E-mail: areoso14@yahoo.es

This thesis research is about the burden of co-occurring epidemics affecting resource-constrained settings and the forces driving them into and excess burden of disease morbidity and mortality. The theory of syndemics is the conceptual framework of this thesis research emphasizing the structural determinants of disease shared by sexually transmitted infections (STIs), human immunodeficiency virus (HIV) infection and tuberculosis (TB)¹. Different aspects of the biological synergies and epidemiologic overlaps of the STIs/HIV and the HIV/TB syndemics are presented; in addition, this thesis presents and discusses models to effectively deliver integrated STIs/HIV and TB/HIV health care services according to the needs of the populations studied and the availability of resources.

This thesis is organized as a compendium of 4 published papers and 2 manuscripts submitted for publication related to STIs and HIV and to HIV and TB. There are 2 different parts: the STIs/HIV part and the HIV/TB part with HIV infection as a connection for both parts. The 2 publications for the STIs/HIV part arise from field work studies in Guatemala in 2012; the 2 publications and 2 submitted manuscripts for the HIV/TB part arise from data from Malawi, and the field work performed in Guatemala during 2013-2015 and Mozambique during 2017-2019.

The first part of the thesis analyses STIs/HIV care in Guatemala during 2005-2012 and the effectiveness of integrated, community-based STIs/HIV joint interventions to decrease prevalence trends in STIs/HIV in key populations such as females sex workers (FSWs) and men who have sex with men (MSM). Results from the first published paper shows the HIV cascade of care in Guatemala

for 2012, using population-based surveillance data gathered through an electronic medical record (EMR) implemented during the antiretroviral (ART) decentralization process for the period 2003-2012². Briefly, 75% of PLWH enrolled in the National HIV cohort had data on eligibility for ART initiation at that time (CD4 cell counts <350 cells/mm³ or WHO clinical stage 3 or 4). In addition, 74.1% of patients with data on eligibility for ART initiation, had signs of advanced HIV infection or disease at baseline, and only 67.1% of eligible PLWH for ART initiation started ART. Overall, for the period 2001–2011, the average retention in care proportion was of 73.8% and 61.5% at 12 and 24 months, respectively.

The objective of the second published paper is to describe and compare trends in prevalence, sexual behaviour and HIV transmission knowledge data related to STIs and HIV in patients attending three STI clinics in Escuintla, Guatemala³. This paper is the result of the implementation of the UALE project, originally designed as a multilevel, community-based intervention for prevention and control of STIs/HIV in FSWs. Results show decreasing prevalence trends in HIV [Adjusted Prevalence Ratio (APR) of 0.78 with 95% CI (0.71 – 0.86) and p value < 0.001], and Syphilis [APR of 0.81 with 95% CI (0.75 – 0.87) p value < 0.001] for FSWs during the period 2005-2012. However, overall gonorrhoea prevalence was of 9.28% in FSWs, 22.76% in MSM, and 14.91% in high risk heterosexuals (HRH) and results did not show a gonorrhoea decreasing prevalence trend in any of the transmission groups studied. This manuscript also discusses the importance of integrated STIs/HIV biological and behavioural surveillance for clinical management and programmatic health care performance, emphasizing the

need of accurate data to inform and guide public health policies and interventions to effectively allocate resources for prevention and control strategies.

The second part of this thesis research evaluates recommended TB/HIV collaborative activities and interventions. One line of research is the assessment of current models of TB/HIV services integration in PLWH and its effectiveness in TB prevention and control in Guatemala and Mozambique (two submitted manuscripts for publication). Using a longitudinal study design, TB incidence and mortality rates were estimated in PLWH within established "One Stop" TB/HIV services delivery models. Strikingly, high TB incidence and mortality rates were observed in Guatemala and Mozambique settings, rising concerns of current TB prevention and control strategies despite of integrated TB/HIV services. A probable explanation is that still today, known structural determinants of TB and HIV/AIDS disease such as poverty, stigma, poor health care seeking behaviours, TB misdiagnosis, and high migration patterns may hinder TB and HIV treatment outcomes despite of optimization of integrated TB/HIV health care models.

The other line of research is one of the 3 "I's" of the World Health Organization's (WHO)³ "I's" strategy, that is, intensified TB case finding; two diagnostic tests for TB screening in PLWH are presented as well as discussion about their risks and benefits to be implemented as point-of-care (POC) tests in health care centres in resource-constrained settings. The first of this POC tests is the Alere DetermineR lipoarabinomannan (LAM) antigen diagnostic test which has been recently endorsed by the WHO to assist in the diagnosis of TB in PLWH. In the third published paper of this thesis research, an enzymatic treatment of the urine using α-mannosidase increases LAM test sensitivity 10-fold when compared to the LAM test without α-mannosidase treatment in

the laboratory setting⁴. The working hypothesis is that removing of the mannose-caps from LAM increases sensitivity by improving antibody recognition of LAM epitopes. The LAM test with the α-mannosidase treatment of the urine was further evaluated in a cohort of PLWH with TB symptoms in Guatemala to determine if α-mannosidase treatment could improve LAM test sensitivity in clinical settings (submitted manuscript).

A second POC test for TB diagnosis is evaluated in Malawi in the fourth published paper presented⁵. In this case, an agar-based colour plate culture method for *Mycobacterium tuberculosis* is compared with current gold standard techniques in a Hospital in rural Malawi. Results obtained show that these colour plates could decrease turnaround time for TB diagnosis and could also potentially be used to monitor TB treatment in PLWH.

References

1. Mendenhall E. Syndemics: a new path for global health research. *Lancet*. 2017;389(10072):889-91.
2. García JI, Samayoa B, Sabidó M, Prieto LA, Nikiforov M, Pinzón R, et al. The MANGUA Project: A Population-Based HIV Cohort in Guatemala. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:372816.
3. García JI, Sabidó M, Nikiforov M, Smith A, Hernández G, Ortiz R, et al. The UALE project: a cross-sectional approach for trends in HIV/STI prevalence among key populations attending STI clinics in Guatemala. *BMJ Open*. 2018 Sep 19;8(9):e022632.
4. García JI, Kelley H V, Meléndez J, de León RAA, Castillo A, Sidiki S, et al. Improved Alere Determine Lipoarabinomannan Antigen Detection Test for the Diagnosis of Human and Bovine Tuberculosis by Manipulating Urine and Milk. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):18012.
5. Chemey EK, Pan XJ. Low-cost diagnostic test for susceptible and drug-resistant tuberculosis in rural Malawi. 2018;1-6.

Factores que modifican el desarrollo y la progresión de la tuberculosis: obesidad, multiinfección y cording

Lilibeth Arias

Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:

Lilibeth Arias

E-mail: lilibethariascruz@gmail.com

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Esta enfermedad

se encuentra entre las 10 mayores causas de muerte y se estima que un cuarto de la población mundial se encuentra infectada

por *Mtb*. No todos los individuos infectados por el bacilo desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, pero esta probabilidad incrementa en presencia de factores relacionados con el huésped, ambientales y del patógeno. Entre los factores relacionados con el huésped, se encuentran las comorbilidades: la diabetes y otras patologías relacionadas, como la obesidad y el síndrome metabólico. La única vacuna disponible contra la TB es la *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), la cual presenta una efectividad variable contra las formas adultas de TB pulmonar. En la actualidad, un importante campo de estudio es la búsqueda de modelos animales que mimeticen las situaciones en las que se da la TB en humanos, en los que testar nuevos candidatos a vacuna, y que ayuden a prevenir futuros fracasos en la fase clínica del desarrollo de los mismos. Con esta finalidad, en el presente proyecto hemos desarrollado un modelo de comorbilidad de obesidad-TB en la cepa de ratón C3HeB/FeJ, en el que se ha observado una protección variable de la BCG con una incapacidad en la reducción de la supervivencia y de la carga bacilar pulmonar en condiciones de obesidad. Además, en los animales bajo esta condición se ha observado una reducción de la diversidad de la microbiota intestinal y un aumento del patrón proinflamatorio del sistema inmune. Estos

resultados podrían explicar la variabilidad de protección que presenta la BCG¹. Además, también se ha estudiado el *cording* como factor de riesgo relacionado con el patógeno, observando que éste influye en la capacidad infectiva de la bacteria y la progresión de la TB². Con este estudio se abren nuevos caminos en el ámbito del desarrollo y evaluación de nuevos candidatos a vacuna en estado preclínico, y se ha demostrado que existen diversos factores a tener en cuenta a la hora de desarrollar un modelo real y fiable para el estudio de la TB.

Bibliografía

1. Arias L, Goig GA, Cardona P, Torres-Puente M, Díaz J, Rosales Y, García E, Tapia G, Comas I, Vilaplana C, et al. Influence of Gut Microbiota on Progression to Tuberculosis Generated by High Fat Diet-Induced Obesity in C3HeB/FeJ Mice. *Front Immunol*. 2019;10: doi:10.3389/fimmu.2019.02464
2. Arias L, Cardona P, Català M, Vilaplana C, Julián E, Cardona P-J. Cording *Mycobacterium tuberculosis* Bacilli Have a Key Role in the Progression towards Active Tuberculosis, Which is Stopped by Previous Immune Response. 2020;1–15. doi:10.3390/microorganisms8020228

Hacia un mejor diagnóstico de las infecciones micobacterianas. IGRAs y más allá

Raquel Villar Hernández

Grupo de Innovación en infecciones respiratorias y diagnóstico de la tuberculosis del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona.

Correspondencia:

Raquel Villar-Hernández

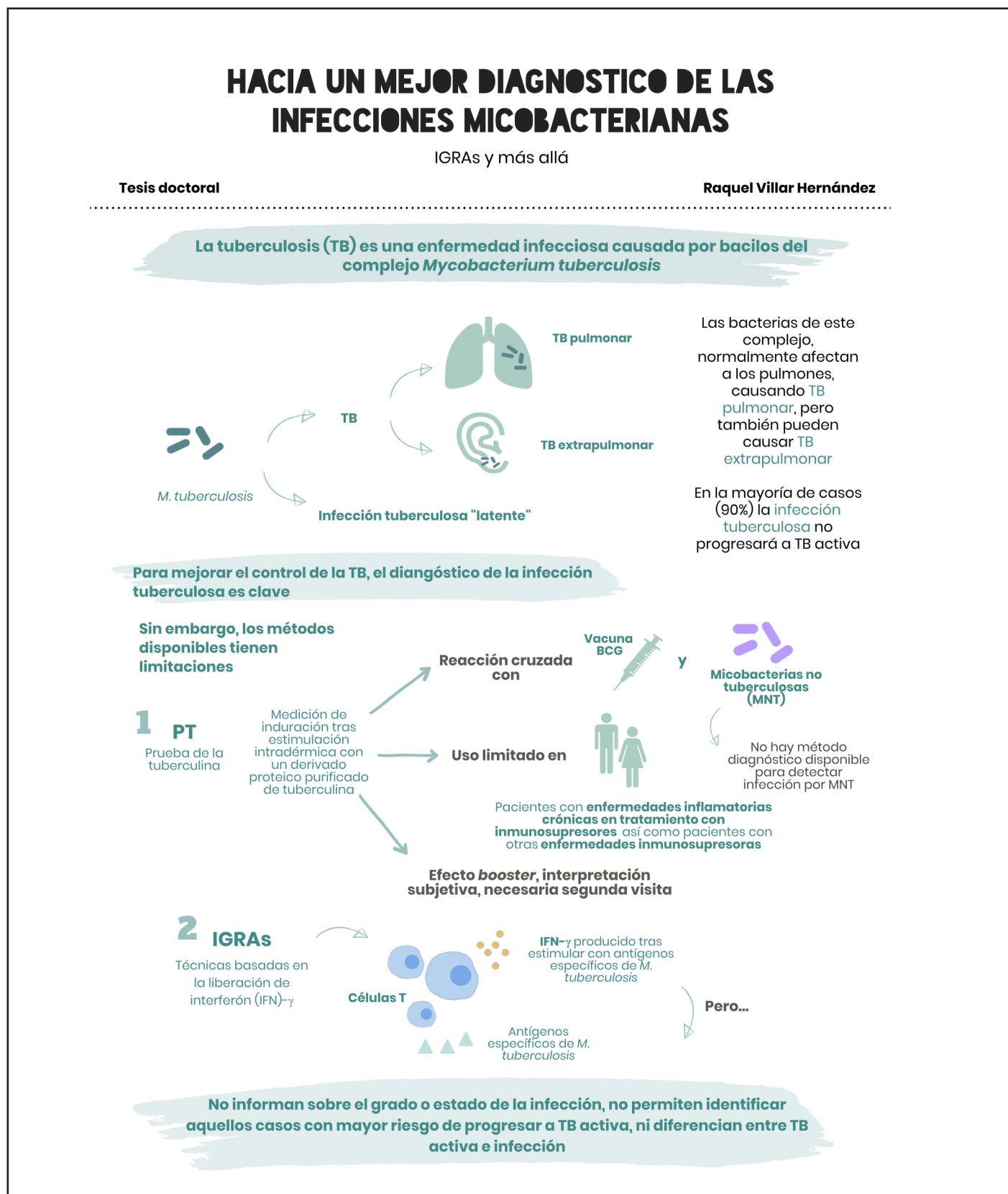
E-mail: raquel.villarhernandez@gmail.com

El género *Mycobacterium* incluye más de 200 especies, la mayoría presentes en el medio ambiente. *Mycobacterium tuberculosis*, perteneciente al complejo *M. tuberculosis*, es el agente etiológico de tuberculosis (TB) en humanos. TB es la primera causa mundial de muerte por un único agente infeccioso estimándose que 23% de la población mundial está infectada. Identificar estos casos es clave para controlar la TB. Sin embargo, el diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL) tiene limitaciones y las pruebas existentes no diferencian ITBL de TB, las distintas fases del espectro de TB, ni indican progresión a enfermedad.

Diagnosticar infección tuberculosa en pacientes con alto riesgo de desarrollar TB es crucial. El artículo 1¹ de esta tesis,

evalúa la detección de IFN-γ (IGRAs) en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomedidas mostrando los IGRAs como adecuados y no afectados por el tratamiento. El artículo 2² evalúa la detección de IFN-γ e IP-10 en pacientes con artritis reumatoide. IP-10 e IFN-γ resultaron comparables y su uso combinado considerado beneficioso. En el artículo 3, se revisa el impacto en infecciones respiratorias de modificadores de la respuesta biológica en estos pacientes. En el artículo 4³, se discute el uso seriado del QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFN-G-IT), concluyendo que se debe evaluar, pues conversiones con altos niveles de IFN-γ podrían indicar progresión a enfermedad en niños.

Figura 1.



(sigue)

Los estudios llevados a cabo en la tesis se centran en:

La TB aún afecta a millones de personas cada año, con una estimación de 10 millones de nuevos casos en 2018. El diagnóstico de la infección tuberculosa y el manejo adecuado de los casos nuevos y los ya existentes son clave para disminuir la tasa de TB. Focalizar en población de alto riesgo de desarrollar la enfermedad y llegar a lugares donde el diagnóstico es complicado, es de gran importancia

Esta tesis tiene como objetivo ayudar a mejorar el diagnóstico de las infecciones producidas por TB y MNT

Para mejorar el inmunodiagnóstico de TB hay varias aproximaciones: usar otros antígenos específicos de TB, detectar otras citoquinas (solas o combinadas) (como IP-10, artículos 2 y 7), y caracterizar poblaciones celulares. El artículo 5, evalúa la adición de EspC, EspF y Rv2348-B a los antígenos del QFN-G-IT (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). A pesar de un ligero aumento en la sensibilidad, dicha adición no mejoró el rendimiento. Sin embargo, en ausencia de ESAT-6 se observaron resultados comparables a la combinación del QFN-G-IT, ofreciendo una alternativa al desarrollarse una vacuna o prueba de la tuberculina (PT) basadas en ESAT-6. Usando citometría, el artículo 6⁴, analiza los marcadores CD27 y CCR4 en células T CD4+ específicas de *M. tuberculosis* (IFN- γ + y/o TNF- α +) que, coincidiendo con estudios previos, resultaron potenciales biomarcadores de TB distinguiendo entre TB activa e ITBL. El artículo 7⁵ se centra en disminuir el infradiagnóstico. Para ello, se evaluó en contactos la detección de IP-10 en gotas secas de plasma considerándose un buen método para el cribado de ITBL en lugares donde no es posible almacenar ni transportar correctamente las muestras.

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) están aumentando. Sin embargo, determinar la relevancia clínica de MNT aisladas en muestras respiratorias no es posible actualmente. Las MNT, además, pueden complicar la interpretación de las pruebas de infección tuberculosa causando resultados discordantes (IGRA negativo, PT positiva a pesar de no estar BCG-vacunado). El artículo 8 evalúa el uso de glicopeptidolípidos (GPLs, antígenos específicos de MNT) como prueba diagnóstica de infección por MNT. Tras estimular con GPLs los niveles de IFN- γ fueron mayores en casos con linfadenopatías por MNT, sospecha de infecciones

MNT y MNT diseminada, comparados con TB activa, ITBL y controles sanos. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas (EPC) con aislamiento de MNT, aquellos considerados como MNT- colonizados y aquellos con enfermedad por MNT previa, tuvieron menor producción de IFN- γ que aquellos clasificados como enfermos por MNT. El IGRA-MNT basado en la estimulación con GPLs sería útil para el manejo de pacientes con EPC con MNT de relevancia clínica incierta y casos con pruebas de infección tuberculosa discordantes.

Esta tesis se centra en evaluar y desarrollar diferentes métodos más allá de los IGRAs para un mejor diagnóstico de infección tuberculosa y MNT, mejorando el manejo de pacientes, su bienestar y, contribuyendo a disminuir su incidencia.

Bibliografía

1. Latorre I, et al. Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice. *PLoS One* 2017;12.
2. Villar-Hernández R, et al. Use of IFN- γ and IP-10 detection in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J. Infect.* 2017;75.
3. Villar-Hernández R, Latorre I, Altet N, Domínguez J. Could IFN- γ levels in serial QuantiFERON predict tuberculosis development in young children? *J. Lab. Precis. Med.* 2017.
4. Latorre I, et al. Study of CD27 and CCR4 Markers on Specific CD4+ T-Cells as Immune Tools for Active and Latent Tuberculosis Management. *Front. Immunol.* 2018;9:3094.
5. Villar-Hernández R, et al. Use of IP-10 detection in dried plasma spots for latent tuberculosis infection diagnosis in contacts via mail. *Sci. Rep.* 2019;9:1-11.

Multiapproach computational modelling of TB. Understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria

Nura MR Ahmad¹, Mustapha Musa², Cristina Montañola-Sales³, Clara Prats^{1*}, Daniel López¹

¹Physics Department, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech, Barcelona, Spain. ²Gombe State Primary Health Care Development Agency, Gombe, Nigeria. ³IQS School of Management, Universidad Ramon Llull, Barcelona, Spain

Correspondencia:

Nura Ahmad

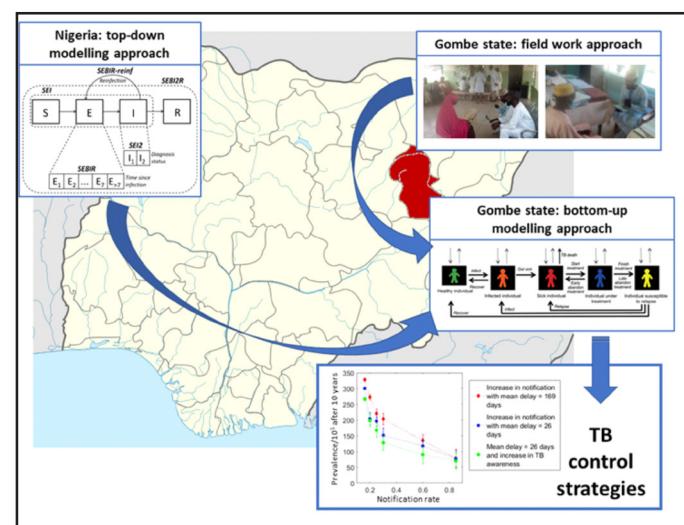
E-mail: nuramrahmad@gmail.com

Introduction

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that is considered to be the biggest killer of mankind in history of infectious diseases. It is responsible for more than 1 billion deaths in the last 200 years. Nowadays, there are still more than 10 million of new TB cases each year and it causes more than 1.5 million deaths annually, according to World Health Organization estimates. Nigeria, with a persistent incidence of about 219 cases / 10^5 inhabitants for the last years (429,000 new cases in 2018), is among the 8 countries that accounted for two thirds of the new TB cases in 2018¹. The control of the disease in this country is coordinated by the National Tuberculosis and Leprosy Control Program (NTBLCP). Despite the efforts, mainly focused in the provision of free DOTS (Directly Observed Treatment, short-course), the estimated prevalence is around 330/105 population, which is approximately the same as the estimated TB prevalence in 1990 (323/10⁵).

Epidemiological models can be used for a more precise understanding of TB situation in a certain territory, as well as to help on the design and evaluation of control actions. In this project, two modelling approaches have been used to these ends (Figure 1). On the one side, a top-down approach at the country level (Nigeria) by means of the design, testing and fitting of several SEIR-type models, aimed to provide a global picture of the situation and to quantify some of the most relevant parameters. On the other side, a bottom-up approach to a smaller area (Gombe state, in the north-east of the country) by means of the design, testing and fitting of an agent-based model, aimed to unravel a particular context and to help on the design and quantification of control actions. In-between, a field work was carried out in order to¹ look for the particular socio-economic factors that are responsible for the epidemiological situation detected by the top-down approach, and² carefully characterize the context and particular parameters to be used in the bottom-up approach. This

Figure 1. Outline of the project: a top-down approach of TB in Nigeria at the country level provided the initial picture and analysis of the global situation; a statistical analysis of data obtained in field work provided the clues for the low notification rate at the Gombe state; both approaches nourished a bottom-up computational model that was used for testing control strategies.



is the third approach of the project, including a detailed statistical analysis of the data obtained.

Multiapproach computational modelling of TB

Several SEIR-type models were built in an attempt to progressively characterize the epidemiological situation in Nigeria. The splitting of infectious (sick) population in two subpopulations, those that are diagnosed (and treated) and those that are not, confirmed a dramatic low notification rate that varies from 16 to

20 % during the analyzed years (2000–2010)¹. This factor revealed to be the bottleneck for the control of the disease in this country. Model's predictions showed no relevant effects of control actions without a previous increase in the notification rate.

Field work was designed in coordination with NTBLCP local authorities with the aim of analyzing socio-economic factors that condition such low notification rate in Gombe state. It consisted of an initial gathering of data from NTBLCP Gombe state branch, Gombe State Hospitals Management Board and various hospitals in Gombe state, followed by a set of 52 in-depth interviews to TB patients from different health centers. Obtained data and interviews' outcomes were statistically analyzed using inferential statistics and Anova analysis of mean, with the help of machine learning techniques. Results were devastating: none of the patients interviewed had any knowledge on TB symptoms and 90% had no knowledge on TB transmission mechanisms after talking to the health workers³. Mean patients' delay was 9.6 weeks with a standard deviation of 4.8 weeks; only 10% of interviewed patients went to the doctor within the first month of feeling sick, 30% within 1-2 months, 20% within 2-3 months and 40% after feeling sick for more than 3 months.

The epidemiological information obtained from the top-down approach and the results derived from the field work were used for adapting an agent-based model (ABM) of TB spreading in the context of Gombe state⁴. The resulting ABM was successfully fitted to the evolution of estimated prevalence and diagnosed

cases from 2007 to 2016. Then, it was used to test different interventions aimed to increase the notification rate, decrease the diagnosis delay and increase population's awareness regarding TB transmissibility.

Conclusions

The multiapproach methodology used in this project revealed to be a robust way of tackling a real problem. It was capable of¹ providing a global and detailed picture of TB situation in a certain area², relating model's parameters and outcomes with a real socioeconomic context, and³ generating a useful tool for helping on the design and evaluation of TB control actions.

References

1. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. ISBN 978-92-4-156571-4.
2. Ahmad N., Montañola-Sales, C., et al. (2018). Analyzing policymaking for tuberculosis control in Nigeria. Complexity, ID 9253846.
3. Ahmad N, Musa M, et al. Analyzing policymaking for TB control in Gombe (Nigeria). *Enfermedades Emergentes*. 2019;18:164-6.
4. Prats C, Montañola-Sales C, et al. Individual-based modeling of tuberculosis in a user-friendly interface: understanding the epidemiological role of population heterogeneity in a city. *Frontiers in Microbiology*. 2016;6:1564.