

MESA: Investigaciones en TB

Moderadores: **Pere J. Cardona.** *Microbiólogo. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Alberto García-Basteiro. *Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça e Instituto de Salud Global de Barcelona.*

Diseño de un algoritmo de estadiaje de la tuberculosis activa para mejorar el manejo de pacientes a nivel asistencial (proyecto STAGE-TB). Datos preliminares

Arantxa Romero-Tamarit^{1,2}, María Munar^{1,3}, Kaori Levy da Fonseca^{1,5}, Lilibeth Arias^{1,5}, Nino Gogichadze¹, Zoran Stojanovic^{4,5}, Sílvia Roure⁶⁻⁷, Adrián Antuori^{2,8}, Pere-Joan Cardona^{1,2,8}, Antoni Noguera-Julian⁹, Antoni Soriano-Arandes¹⁰, Andrea Martín¹⁰, Maria Espiau¹⁰, Teresa Tortola¹¹, Maria Luiza de Souza-Galvão¹², M^a Ángeles Jiménez¹², Israel Molina¹³, Xavier Casas¹³, Núria López¹⁴, Marisol Domínguez-Álvarez¹⁴, Adrián Sánchez-Montalvá^{12,15}, Joan Pau Millet^{13,16,17} Cristina Vilaplana^{1,2,5}

¹Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. ²Departament de Microbiologia i Genètica, Universitat Autònoma de Barcelona. ³Universitat Pompeu Fabra. ⁴Servicio de Neumología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ⁵CIBER Enfermedades Respiratorias. ⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol. ⁷PROSICS Metropolitana Norte, Servicio de Enfermedades Infecciosas, HUGTIP. ⁸Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico. Metropolitana Norte. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu. ¹⁰Servicio de Enfermedades Infecciosas y Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Vall d'Hebron. ¹¹Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron. ¹²Servicio de Enfermedades Infecciosas, PROSICS (programa de salud internacional del ICS), Hospital Vall d'Hebron. ¹³Serveis Clínics de Barcelona. ¹⁴Servicio de Neumología, Hospital del Mar. ¹⁵Grupo de Estudio de infecciones por micobacterias (GEIM) de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). ¹⁶Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. ¹⁷CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia:
Cristina Vilaplana
E-mail: cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que afecta a millones de personas cada año en el mundo, y aunque con diferencias entre los distintos países según su nivel de desarrollo, tiene severas consecuencias a nivel del Sistema Público de Salud. El último informe de la OMS ha evidenciado el enorme impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la TB, que ha frenado los progresos que se habían hecho en los últimos años. De 2019 a 2020 ha caído el número de casos diagnosticados y reportados de 7.1 a 5.8 millones. De la misma manera, el retraso diagnóstico y de acceso al tratamiento ha hecho aumentar el número de muertes hasta 1 millón y medio¹.

No existe estadiaje para la TB que se use a nivel de manejo clínico de forma estandarizada como sí ocurre con otras enfermedades como el cáncer (clasificación TNM), la hepatitis C (progresión histopatológica del hígado y biomarcadores sanguíneos, o en el

manejo de la infección por el VIH. En el caso de la TB, el tratamiento se realiza según la sensibilidad a fármacos de la cepa de *M. tuberculosis* causante del caso de TB, adaptado al peso de la persona afectada², teniendo en cuenta poco y de forma no sistematizada otros factores como pueden ser la clínica, las características radiológicas, analíticas, microbiológicas, epidemiológicas, diferentes factores psico-sociales o la presencia de biomarcadores que se correlacionen con la respuesta al tratamiento, el pronóstico o la curación. No obstante, iniciativas como el proyecto SHINE (*Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children*) cuyo objetivo es adaptar el tratamiento de la TB en la población pediátrica cuando el paciente presente baciloscopia negativa, afectación ganglionar intratorácica y la afectación pulmonar sea mínima y muy delimitada, ha permitido acortar el esquema de tratamiento para adaptarlo mejor a la forma más habitual de presentación de la TB en esta edad³.

Algunos estudios demuestran que el tratamiento habitual, a pesar de tener la misma sensibilidad, no tiene la misma eficacia en todos los pacientes por igual, ni las lesiones evolucionan de la misma manera durante la progresión de la enfermedad^{4,5}.

Actualmente el manejo a nivel clínico de los pacientes con TB activa no nos permite llevar a cabo una individualización de los pacientes de forma sistematizada. Es por ello, que surge la necesidad de crear una herramienta que se pueda llegar a utilizar a nivel asistencial con el fin de poder implementar un manejo más individualizado de los pacientes con TB basado en el estadiaje de la enfermedad.

Con la finalidad de obtener parámetros con importancia en el pronóstico o correlacionados con la respuesta al tratamiento que nos permitan clasificar al paciente con TB según sus características, estamos llevando a cabo el proyecto Stage-TB, registrado en clinicaltrials.gov con el código identificador NCT03691883 y aprobado por los Comités Éticos de los Hospitales involucrados. Se trata de un estudio observacional multicéntrico cuyos objetivos son:

- Describir y analizar una cohorte prospectiva de adultos y niños con TB activa de 5 hospitales de la provincia de Barcelona.
- Analizar los datos obtenidos para obtener unos parámetros con relevancia pronóstica o de correlación con respuesta al tratamiento.

Los criterios de inclusión son: adultos y niños sin restricción de edad y con diagnóstico de TB confirmado microbiológicamente (ABF+, GenXpert o cultivo+) con independencia del tipo de tuberculosis, y que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

Los centros participantes son Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Vall d'Hebron- Drassanes, Hospital Sant Joan de Déu, Serveis Clínic y Hospital del Mar. El período de reclutamiento de pacientes comenzó en abril de 2018 y actualmente la inclusión de pacientes sigue activa.

En este estudio se recogen variables demográficas, epidemiológicas, clínicas de tratamiento, radiológicas y de laboratorio. Los pacientes realizan cuestionarios de calidad de vida y síntomas y recogen muestra de sangre y orina en la visita basal, mes 2, mes 6, y después cada 6 meses para tratamiento prolongados.

A día de hoy se han analizado los datos de 84 pacientes (13 niños y 71 adultos) de los 95 incluidos. El 71,9 % del total son hombres y el rango de edad más representado, es el de 41-60 años con un 37,3%, seguido de un 28,9% de 18-40 años y un 18,1% >60 años. El 51,2% son autóctonos.

En el momento de la inclusión el 83,4% de los niños incluidos presentaron un bajo IMC (índice de masa corporal), aunque para el análisis final este dato cabrá interpretarlo según percentiles por edad y sexo. En cambio, al inicio del estudio, sólo un 15,3% de los adultos tenían un bajo IMC, frente a un 55,9% y un 28,8% que presentaron normopeso y obesidad respectivamente.

En relación al hábito tabáquico y al consumo de alcohol un 54,9% y un 66,7% respectivamente, de los adultos incluidos, refirieron no haber fumado nunca o no consumir alcohol; frente al 31,7% y el 18% que si fumaban diariamente o consumían alcohol a diario.

Las dos comorbilidades más representadas fueron la diabetes con un 15,7% y las enfermedades psiquiátricas con un 13,6%. Comorbilidades como la EPOC, VIH, enfermedad renal y cirrosis estuvieron presente en un 1-6% del total de pacientes analizados.

Tanto los parámetros inflamatorios como los valores del cuestionario de impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, *Saint George Respiratory Questionnaire*, que evalúa el impacto a nivel respiratorio, muestran una mejora entre la visita basal (M0) y la visita de seguimiento al mes 6.

Los resultados preliminares del estudio nos indican que existen parámetros no evaluados en la práctica clínica habitual que nos ofrecen información adicional sobre la evolución de los pacientes con TB. De confirmarse estos resultados con el análisis final, el estudio sugeriría que la inclusión de ciertos parámetros a nivel asistencial podría mejorar el manejo clínico y el seguimiento del paciente con TB, así como ciertos aspectos de su calidad de vida.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, *et al*. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255–74.
3. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, *et al*. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): A study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):1–12.
4. Malherbe ST, Shenai S, Ronacher K, Loxton AG, Dolganov G, Kriel M, *et al*. Persisting positron emission tomography lesion activity and Mycobacterium tuberculosis mRNA after tuberculosis cure. *Nat Med* [Internet]. 2016 Oct;22(10):1094–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4177>
5. Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: Lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol*. 2015;6(JUN):1–8.

RML-TB: Ensayo clínico con dosis altas de rifampicina, dosis

Adrián Sánchez Montalvá

Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del hospital Vall d'Hebrón, Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS), Barcelona. Grupo de Estudio en Infecciones por Micobacterias (GEIM-SEIMC). Proyecto financiado por el Instituto Carlos III a través del ministerio de ciencia e innovación. Programa AES2020 PI20/01378.

Correspondencia:

Adrián Sánchez Montalvá

E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

Antecedentes

La tuberculosis está causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad de transmisión aérea que afecta principalmente al sistema respiratorio. Sin tratamiento, la enfermedad tiene un curso tórpido durante meses o años, lo que contribuye a la expansión comunitaria de la pandemia. Anualmente se diagnostican más de 10 millones de nuevos casos en el mundo, y a pesar de disponer de un tratamiento eficaz al año siguen falleciendo más de 1.5 millones de personas por esta enfermedad^{1,2}.

El tratamiento de la tuberculosis sensible a los fármacos de primera línea se realiza con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. La rifampicina supone el pilar del tratamiento, pues es el fármaco más esterilizante y responsable de obtener tasas de supervivencia libre de enfermedad elevadas con tratamiento de 6 meses^{1,2}.

La tuberculosis es una enfermedad que golpea principalmente a los países más desfavorecidos, lo que conlleva un escaso interés por parte de la industria farmacéutica y los programas de desarrollo de nuevas innovaciones recae principalmente en instituciones públicas. Por esta razón, se utilizan propuestas innovadoras como el reposicionamiento de fármacos que se han desarrollado para otras enfermedades infecciosas y la optimización de la posología de los fármacos antituberculosos ya existentes.

Dos de los antibióticos reposicionados que tienen mejor actividad antituberculosa son el linezolid y el moxifloxacin. El linezolid tiene una potente actividad contra *M. tuberculosis* tanto *in vitro* como *in vivo*, además de tener un efecto sinérgico combinado con moxifloxacin³. Sin embargo, utilizado durante largos períodos de tiempo puede provocar neurotoxicidad. Por ello, se han utilizados dosis inferiores con buenos resultados de eficacia y seguridad en tratamientos superiores a 12 meses⁴. El moxifloxacin es una quinolona de cuarta generación con un atractivo perfil de seguridad y excelentes propiedades farmaco-

cinéticas. Su actividad bactericida es similar a la de la isoniacida, y forma parte del tratamiento de las tuberculosis multiresistentes y las pautas de acortamiento de los regímenes en investigación para tuberculosis sensible⁵. En nuestro estudio hemos decidido administrar dosis superiores de moxifloxacin, dado que la rifampicina disminuye en un 30% la AUC del moxifloxacin⁶.

Por otro lado, la dosis actual de rifampicina fue seleccionada siguiendo unos criterios económicos, ya que su síntesis era muy costosa. La rifampicina tiene una potente actividad bactericida y esterilizante que depende de la relación área bajo la curva y concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC), a mayor relación mayor es la actividad bactericida⁷. Los modelos de PK/PD basados en estudios murinos y ensayos con pacientes apoyan que dosis superiores de rifampicina pueden ayudar a acortar el tratamiento de la tuberculosis. Dosis de hasta 35mg/kg/día no han demostrado aumentar la toxicidad respecto a las dosis habituales⁷⁻¹⁰.

En base a lo expuesto anteriormente se ha iniciado un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un régimen basado en rifampicina altas dosis, moxifloxacin altas dosis y linezolid durante 8 semanas versus tratamiento estándar en pacientes con tuberculosis pulmonar bacilífera. La eficacia se ha definido como la proporción de pacientes con esterilización del cultivo de esputo en medio líquido a las 8 semanas de inicio del tratamiento. La seguridad se ha definido como proporción de pacientes con eventos adversos grado 3 o superiores durante las 8 semanas de tratamiento de acuerdo con el CTCAE V5 o similar. El estudio tiene previsto su inicio en diciembre 2021. Se incluirán 120 pacientes en 11 centros distribuidos por la geografía nacional.

Bibliografía

1. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):745–55.
2. Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2149–60.

3. Zou L, Liu M, Wang Y, Lu J, Pang Y. Determination of in vitro synergy between linezolid and other antimicrobial agents against *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberc Edinb Scotl*. 2015 Dec;95(6):839–42.
4. Ramírez-Lapausa M, Pascual Pareja JF, Carrillo Gómez R, Martínez-Prieto M, González-Ruano Pérez P, Noguerado Asensio A. Retrospective study of tolerability and efficacy of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (1998-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Feb;34(2):85–90.
5. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan;17(1):39–49.
6. Nijland HMJ, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 15;45(8):1001–7.
7. Jayaram R, Gaonkar S, Kaur P, Suresh BL, Mahesh BN, Jayashree R, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jul;47(7):2118–24.
8. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2000 Sep;4(9):796–806.
9. Peloquin C. What is the "right" dose of rifampin? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003 Jan;7(1):3–5.
10. Ruslami R, Nijland H, Aarnoutse R, Alisjahbana B, Soeroto AY, Ewalds S, et al. Evaluation of high- versus standard-dose rifampin in Indonesian patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):822–3.

Estudio de fase IIb para explorar la eficacia y seguridad de la administración concomitante de RUTI® con el tratamiento estándar en pacientes con TB pulmonar (CONSTAN)

Mercè Amat¹, Pablo Soldevilla^{2,3}, Anna Buisan¹, Sergi Saladrigas¹, Kaori Levy Fonseca^{2,3}, Lilibeth Arias^{2,3}, Alexandra Jiménez-Melsió¹, Pere-Joan Cardona^{2,3,4}, Cristina Vilaplana^{2,3}

¹Archivel Farma, Carrer de Fogars de Tordera, 61, 08916 Badalona. ²Unitat de Tuberculosis Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. UAB. ³CIBER Enfermedades Respiratorias. ⁴Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Correspondencia:

Mercè Amat, Cristina Vilaplana

E-mail: merce.amat@archivelfarma.com, cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible, responsable de la muerte de un millón y medio de personas¹. Si bien existe una combinación medicamentosa que consigue la curación de la mayoría de los casos, el tratamiento tiene una duración inaceptable (6 meses mínimo) y aproximadamente un 50% de los enfermos sufren secuelas. Además, el reciente auge de las cepas responsables de la enfermedad que son multiresistentes a los fármacos disponibles añade la problemática de tener menos opciones terapéuticas, y a la vez aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad.

Ante este panorama, recientemente se ha propuesto las terapias que tienen como objetivo el huésped y no el microorganismo como un potencial buen complemento al tratamiento antibiótico, con la finalidad de mejorar el pronóstico del paciente. Dentro de estas opciones de terapias dirigidas contra el hués-

ped se encuentran no sólo fármacos, sino también las llamadas vacunas terapéuticas. Estas últimas tendrían como fin potenciar la inmunidad natural del individuo y permitir al cuerpo reducir cuanto antes la carga bacilar, con consecuente reducción de la transmisión, y podría ser la puerta a reducir la duración del tratamiento y conllevar menos recurrencias sin aumentar la capacidad de resistencia a fármacos de las cepas responsables². Sin embargo, el momento de inoculación de las vacunas terapéuticas está bajo debate². Tradicionalmente se ha evitado la inyección de micobacterias antes de que haya habido una disminución de la carga bacilar con antibióticos, dado al temor de que sucediera el llamado fenómeno de Koch. Dicho fenómeno se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV, dando lugar a necrosis en el lugar de la inoculación. Históricamente se ha considerado que la administración de una vacuna terapéutica

podría generar reacciones inflamatorias pulmonares y sistémicas y la degradación de la estructura del granuloma, favoreciendo la diseminación de Mtb y pudiendo empeorar mucho el estado clínico del paciente², aunque esto no se ha podido demostrar y existen evidencias científicas de que este fenómeno no se podría desarrollar en³ granulomas tuberculosos debido a la supresión de la respuesta inmune que existe en ellos

La vacuna antituberculosa RUTI[®] es una vacuna liposomada poliantigénica que contiene fragmentos de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) con capacidad de generar inmunidad contra tanto los antígenos de Mtb en fase activa como en fase latente. Tras una extensa etapa de estudios preclínicos en modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, la vacuna fue aprobada para su evaluación clínica y aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos como medicamento huérfano para el tratamiento de la tuberculosis (EU / 3/17/1905). A día de hoy se han finalizado 2 ensayos clínicos randomizados para evaluar tanto su perfil de seguridad como de inmunogenicidad, primero en un ensayo Fase I en personas sanas que concluyó que la vacunación con RUTI[®] es segura y bien tolerada cuando se administra a voluntarios sanos e incluso las dosis más bajas (5 y 25 µg de FCMTb) pudieron desencadenar una respuesta inmunológica específica contra Mtb, en comparación con placebo⁴. El segundo ensayo fue de fase II en 95 pacientes infectados con tuberculosis latente (LTB), con o sin VIH⁵. Este estudio demostró un perfil de seguridad aceptable, con una mayoría de efectos adversos que fueron leves y bien tolerados, y la capacidad de generar una respuesta inmune suficiente que fue de distinto grado según presencia o no de coinfección por VIH. El estudio concluyó que una dosis de 25 µg de RUTI[®] era suficiente. Actualmente se encuentran en curso tres ensayos clínicos randomizados más, dos para evaluar RUTI[®] como coadyuvante del tratamiento de casos de TB tanto Sensible como MDR en Ucrania ([EudraCT 2016-000850-36], y en India [Protocolo RUTIP2-2019-01; NCT04919239]. El tercero servirá para evaluar el efecto inmunomodulador de RUTI[®] en individuos con carcinoma superficial de vejiga tratados con Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical [Protocolo RUTIVAC-1, EudraCT 2016-004311-12].

Recientemente, nuevos datos preclínicos obtenidos en el modelo de ratón con TB activa (C3HeB/FeJ) mostraron que la administración de RUTI[®] concomitante con el inicio de la antibioticoterapia estándar no solamente no era perjudicial, sino que resultó beneficiosa. Una semana después de su inoculación, la administración de RUTI[®] sola redujo significativamente la carga bacilar en los pulmones de los ratones, y en combinación con

la antibioticoterapia consiguió una reducción todavía mayor, disminuyendo además la patología pulmonar.

A partir de estos resultados tan prometedores se ha diseñado un ensayo clínico randomizado llamado CONSTAN, que ha sido aprobado recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (EudraCT number: 2021-003301-22). Dicho ensayo tiene por objetivos: i) explorar la eficacia como reducción de carga bacilar mediante el estudio de la actividad bactericida temprana (EBA) en pacientes con TB; y ii) proporcionar datos desde la perspectiva de seguridad de la vacuna RUTI[®] en pacientes con TB, cuando se administra concomitantemente con el inicio del tratamiento estándar. Se trata de un estudio clínico fase IIb prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo que incluirá 56 pacientes diagnosticados de TB pulmonar. Los sujetos serán aleatorizados (1:1) para recibir una inoculación de RUTI[®] o placebo al mismo tiempo que se inicia el tratamiento estándar, el cual continuará siendo administrado de acuerdo con las pautas habituales. Todos los pacientes serán seguidos durante veinticuatro semanas después de la vacunación, realizando un estrecho seguimiento de los efectos adversos (EA) con el fin de detectar cualquier reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, pulmonar e inflamatoria sistémica que pudiera aparecer tras la vacunación con el fin de seguir las recomendaciones de la OMS².

De probarse efectiva y bien tolerada la vacunación terapéutica con RUTI[®] de los enfermos con TB pulmonar en combinación con la antibioticoterapia estándar, este podría ser un hito que representaría un antes y un después en el tratamiento de la tuberculosis y podría mejorar ostensiblemente la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Vekemans J, Brennan MJ, Hatherill M, Schrager L, Fritzell B, Rutkowski K, et al. Preferred product characteristics for therapeutic vaccines to improve tuberculosis treatment outcomes: Key considerations from World Health Organization consultations. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(2):135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.072>
3. Cardona PJ. RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2006 May 1;86(3–4):273–89.
4. Vilaplana C, Montané E, Pinto S, Barriocanal AM, Domenech G, Torres F, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutic antituberculous vaccine RUTI[®]. *Vaccine*. 2010;28(4).
5. Nell AS, D'Lom E, Bouic P, Sabaté M, Bossier 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).