

Conferencia de clausura

Moderadores: **Joan A. Caylà.** *Epidemiólogo. Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Paralelismo y lecciones mutuas entre TB y COVID-19

Kenneth Castro

Epidemiólogo, infectólogo. Rollins School of Public Health, Emory University. Atlanta.

Correspondencia:

Kenneth Castro.

E-mail: kgcastro1@gmail.com

La nueva pandemia del Coronavirus-19 (COVID-19), causada por SARS-CoV-2, ha tenido un impacto devastador en la salud en todo el mundo. El progreso contra otros problemas de salud preexistentes, como la tuberculosis (TB), se ha visto seriamente retrasado^{1,2}. A pesar de esta situación, existen oportunidades para identificar paralelismos y diferencias entre ambas enfermedades respiratorias, elementos comunes para el abordaje contra ambas, y lecciones mutuas para reforzar la respuesta a esta pandemia y recobrar terreno perdido en la lucha mundial contra la TB.

Paralelismos y diferencias entre COVID-19 y Tuberculosis

Ambos patógenos etiológicos (SARS-CoV-2 y *Mycobacterium tuberculosis*) se transmiten de persona a persona por la vía aérea y causan predominantemente, aunque no exclusivamente, enfermedad pulmonar.

Para ambas enfermedades, las intervenciones más importantes consisten en:

- Búsqueda de casos utilizando métodos rápidos de diagnóstico con pruebas moleculares y perfil genotípico
- Investigación de contactos para identificar otros casos e implementar medidas preventivas (p.ej., aislamiento y cuarentena para COVID-19, y tratamiento preventivo para TB latente)
- Implementación de medidas para prevenir transmisión en entornos hacinados (p.ej., ventilación y uso de equipo de protección personal en hospitales y otros entornos)

- Vacunación para prevenir morbilidad y mortalidad (p.ej., vacunas aprobadas para adolescentes y adultos contra COVID-19 y BCG para proteger infantes contra la TB).
- Tratamiento de personas con enfermedad (p.ej., antivírico Remdesivir, anticuerpos monoclonales [Baricitimid] y esteroides contra COVID-19. Y antibióticos disponibles, y en desarrollo, para tratamiento antituberculoso). Además, se utiliza cuidado intensivo para personas con daño pulmonar extensivo

Todavía no se ha definido el beneficio relativo de cada uno de estos elementos de intervención contra la pandemia COVID-19. Hasta el momento dependemos del diseño e implementación de intervenciones comprehensivas. Siendo TB una enfermedad milenaria, existe una vasta experiencia en el diseño e implementación de programas. Además, para TB se han diseñado e implementado varios estudios de investigación para brotes epidémicos que informan las medidas de respuesta apropiada. También existen diferencias marcadas en el periodo de incubación rápido para el SARS-CoV-2 y más prolongado para *Mycobacterium tuberculosis*. Para ambas condiciones, solamente una fracción de los infectados desarrollará la enfermedad. En una revisión sistemática, los autores estimaron que 15,6% de los casos de COVID-19 eran asintomáticos³. En contraste, se ha estimado que 23,0% de la población mundial tiene infección TB latente (asintomática)⁴. La fase asintomática de SARS-CoV-2 se ha correlacionado con la transmisión del patógeno etiológico⁵. Para TB, la fase de infección latente no se correlaciona con transmisión

por vía aérea. En diversas encuestas de prevalencia de TB se ha documentado la presencia de casos confirmados bacteriológicamente con enfermedad TB asintomática – probablemente vinculada a transmisión respiratoria⁶.

Justificación para el tratamiento de personas con infecciones asintomáticas

Modelos matemáticos han mostrado el gran valor del tratamiento de personas con TB latente para acelerar la reducción de casos en comunidades⁷. Como ya mencionado, un gran porcentaje (36,1-79,7%) de personas diagnosticadas con TB carecen de síntomas⁶. En el caso de COVID-19, las personas asintomáticas son fuentes de contagio a sus contactos⁸. Todavía seguimos en etapa de aprendizaje; los datos sobre el contagio proveniente de personas asintomáticas con infección de SARS-CoV-2 necesitarán definir en el futuro si la ausencia de síntomas (p.ej., tos, estornudos) que generan comúnmente aerosoles conlleva un menor riesgo de transmisión a contactos cuando los casos índices carecen de síntomas. Además, estudios en desarrollo sugieren que el uso del antivírico experimental Molnupinavir durante el inicio de enfermedad pudiera reducir el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2⁹.

Contraste en los estudios y respuestas a brotes

La investigación exhaustiva de TB en la tripulación de un barco de la marina USS Richard Byrd en 1965 sirve como ejemplo de la importancia del rigor científico necesario para elucidar la función tan importante del sistema de ventilación y/o recirculación de aire en la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰. Esta investigación mapeó los alojamientos para dormir de la tripulación, y lugares comunes entre el caso índice y otros contactos infectados. Varias otras investigaciones de brotes de TB han aportado a nuestro entendimiento de los varios factores contribuyentes a diversas situaciones¹¹. Durante un brote en 2020 de COVID-19 entre la tripulación de otro barco de la marina, USS Theodore Roosevelt, la investigación estableció el alto nivel de contagio por SARS-CoV, pero no se aprovechó la oportunidad de estudiar rigurosamente el sistema de ventilación de ese navío¹². Otra investigación de COVID-19 también estableció el alto nivel de contagio entre tripulantes del crucero Diamond Princess, sin elucidar detalles del sistema de ventilación¹³. Durante los comienzos de la pandemia, se sospechaba que el SARS-CoV-2 era mayormente transmitido por contacto con superficies contaminadas con partículas víricas, seguido por la autoinoculación al tocar membranas de ojos, nariz, y boca. A medida que ha

progresado la pandemia de COVID-19, hemos evidenciado el mayor papel de la transmisión de SARS-CoV-2 por aerosoles¹⁴. Existen oportunidades para el aprendizaje mutuo en el diseño e implementación de estas investigaciones, para entender mejor los parámetros e impulsores de transmisión SARS-CoV-2 para reforzar medidas acertadas de prevención.

Riesgos y oportunidades

Como parte de la respuesta a la pandemia de COVID-19 se ha documentado un desplazamiento significativo de personal con peritaje en TB - lo cual puede haber contribuido al descenso, probablemente artificial, en casos de TB a nivel mundial del 2019 al 2020. Ambas enfermedades respiratorias de carácter infeccioso tienen elementos comunes en cuanto a transmisión y su respuesta. Para la pandemia COVID-19 se ha invertido una gran suma de dinero, acompañada de un gran esfuerzo multisectorial que nos ha brindado métodos rápidos de diagnósticos, vigilancia de variantes víricas, vacunas seguras y efectivas, y prontamente antivíricos administrados por vía oral (p.ej., Molnupinavir). En contraste, la respuesta mundial a la TB se ha caracterizado por una subinversión crónica y carencia de un esfuerzo multisectorial semejante. La respuesta a la pandemia de COVID-19 sirve como una prueba de principio del refrán “donde hay voluntad hay un camino.” La pandemia de COVID-19 hace cuestionarnos cómo podemos justificar mundialmente el gran número de muertes por TB, prevenibles y tratables con medicamentos disponibles. Colectivamente nos corresponde aceptar el reto y no desaprovechar esta oportunidad única para aplicar lecciones aprendidas con fin de recobrar terreno perdido y acelerar la eliminación de la TB.

Bibliografía

1. The Global Fund to Fight AIDS. Tuberculosis and malaria. Mitigating the impact of COVID 19 on countries affected by HIV, tuberculosis and malaria. June 2020. (https://www.theglobalfund.org/media/9819/covid19_mitigatingimpact_report_en.pdf)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. ISBN 978-92-4-003702-1 (electronic version) (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>)
3. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):820-830. Epub 2020 Aug 13 (<https://doi.org/10.1002/jmv.26326>)
4. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002152. (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>)
5. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission from people without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35057 (<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774707>)

6. Frascella B, Richards AS, Sossen B, Emery JC, Odone A, Law I, Onozaki I, Esmail H, Houben RMGJ. Subclinical Tuberculosis Disease—A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(3):e830–e841 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1402>)
7. Christopher Dye, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Mario Raviglione. Prospects for tuberculosis elimination. *Annual Review of Public Health*. 2013;34(1):271-86. (<https://doi.org/10.1146/annurev-publ-health-031912-114431>)
8. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1156–63. (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>)
9. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. Preprint. medRxiv. 2021;2021.06.17.21258639. Published 2021 Jun 17. doi: 10.1101/2021.06.17.21258639. Preprint. (<https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>)
10. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*. 1968;16:26–35. (<https://doi.org/10.1080/00039896.1968.10665011>)
11. Hadler SC, Castro KG, Dowdle W, Hicks L, Noble G, Ridzon R. Epidemic Intelligence Service investigations of respiratory illness, 1946–2005. *Am J Epidemiol*. 2011;174(Suppl):S36–46. (<https://doi.org/10.1093/aje/kwr309>)
12. Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, Chukwuma U, Geibe JR, Hawkins RJ, et al. CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. SARS-CoV-2 infections and serologic responses from a sample of U.S. Navy service members—USS Theodore Roosevelt, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:714–21. (<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>)
13. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew members during quarantine of a cruise ship—Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:312–3. (<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6911e2>)
14. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(26):14857–63; doi: 10.1073/pnas.2009637117 (<https://www.pnas.org/content/117/26/14857>)