

MESA: GESIDA

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Medicina Interna. Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.*
Marta Navarro. *Infectóloga. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Parc Taulí. Sabadell.*

Situación actual de la TB en VIH+ en España

María Velasco Arribas

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Correspondencia:

María Velasco Arribas

E-mail: mvelasco@salud.madrid.org

De dónde venimos

La epidemia de infección por VIH en España en las décadas 1980 y 1990 estuvo dominada por el uso de drogas en grandes ciudades¹. Las malas condiciones socioeconómicas de este grupo de pacientes y la inmunosupresión importante por ausencia de tratamiento antiviral eficaz contribuyeron a un importante rebote de la tuberculosis en España en ese momento. Son numerosas las cohortes y series de casos que muestran la elevada prevalencia de tuberculosis extrapulmonar y en distintas localizaciones entre los pacientes con infección por VIH, prueba de la importante interacción entre las dos infecciones.

Después del año 2000, las condiciones socioeconómicas más prósperas, las diferentes medidas para controlar la epidemia de consumo de drogas inyectadas y el tratamiento antirretroviral capaz de mantener la carga viral del VIH indetectable condujeron a un progresivo descenso de los casos de tuberculosis entre la población con infección por VIH, aunque las cifras de incidencia continuaron en un rango elevado. Es en este periodo cuando los diagnósticos de tuberculosis e infección por VIH empiezan a ser más frecuentes en la población inmigrante procedente de Latinoamérica, África y Europa del Este, que aumenta de forma progresiva en este periodo. En esta población inmigrante el diagnóstico simultáneo de coinfección fue muy frecuente (83,3%)².

Existe un periodo en esta década en el que se observa un patrón mixto de la epidemia, con un solapamiento de coinfección VIH y tuberculosis entre usuarios de droga endovenosa y pacientes inmigrantes. Datos de CoRIS de 2010 muestran una incidencia de tuberculosis entre 12,1 a 14,1/1.000 personas-año,

estando la tuberculosis asociada con bajo nivel educativo (RR 2,65, 95%CI 1,73–4,07), ser africano subsahariano (RR 3,14, 95%CI 1,81–5,45) o usuario de drogas endovenosas (RR 2,11, 95%CI 1,20–3,69) entre otros.

Cómo estamos ahora

Diversas medidas puestas en marcha en los últimos años han contribuido a mejorar las cifras de elevada incidencia de coinfección. Entre ellas, la estrategia de aumentar el cribado y diagnóstico de la infección por VIH, iniciar el tratamiento antiviral más precozmente, la mejora en los métodos diagnósticos de tuberculosis, el uso de tratamientos antituberculosos con 4 drogas en la fase intensiva y la supervisión de la adherencia al tratamiento, especialmente en los pacientes de más alto riesgo³. Además, el descenso de inmigración en determinados periodos contribuyó al descenso en la incidencia de la coinfección VIH-tuberculosis⁴. También el tratamiento de la infección tuberculosa latente ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad por tuberculosis activa entre la población con infección por VIH.

La incidencia estimada en España de infección por VIH entre los casos incidentes de tuberculosis (nuevos o recidivas) fue de 8% (2,5 -16,0) en 2015. El descenso en los casos de tuberculosis entre pacientes con infección por VIH ha seguido decayendo en los últimos años. Así, en el año 2019, los casos notificados de tuberculosis en España fueron en total 6,42 por 100.000 habitantes³. La proporción de casos nuevos de tuberculosis que tenían diagnóstico de infección por VIH en España fue de 3,62% en 2019³. Las comunidades donde el porcentaje de coinfección fue más

elevado fueron Extremadura (6,82%), Madrid (6,1%) y Canarias (4,37%), aunque hay que señalar que el descenso sostenido se ha objetivado en toda la geografía española³.

A pesar del gran descenso en el número de casos de tuberculosis asociados o no a la infección por VIH, esta infección sigue siendo la segunda enfermedad definitoria de sida en España. En el periodo 2012-2020, la tuberculosis de cualquier localización alcanzó el 16,8% de los casos¹.

¿Será importante en el futuro?

La tuberculosis continúa representando una causa muy importante de morbilidad en las personas que viven con VIH. Es preciso mantener el esfuerzo de cribado de ambas infecciones y tratamiento precoz para evitar que se vuelva a producir un repunte en los casos de tuberculosis y progrese la reducción en la incidencia de coinfección.

Los últimos datos de cribado de infección tuberculosa en personas que viven con VIH dejan un amplio margen de mejora, ya que el cribado apenas llega a la mitad de los casos, (53,9%)⁵. Desafortunadamente, los pacientes con mayor riesgo como aquellos con bajo nivel educativo, usuarios de drogas o pacientes con cifras de CD4<200%/μL eran los que tenían mayor frecuencia de cribado de infección tuberculosa incompleto⁵.

Por otro lado, la proporción de casos nuevos de tuberculosis en los que se llegó a conocer el status de infección por VIH en

España fue de 63% en 2015⁴ y 70,84% en 2019³, lejos del 100% deseable dada la gran morbi-mortalidad que implica la coinfección.

Si a estos datos de bajo nivel de alerta en el cribado, se añade el retraso diagnóstico en la infección por VIH y el diagnóstico de infección más avanzada en la población inmigrante, es claro que se necesita reforzar el nivel de atención para cribar, diagnosticar y tratar la coinfección tuberculosis – VIH y evitar que se repitan las cifras del pasado en los próximos años.

Bibliografía

1. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis-DG de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2021.
2. Velasco M, Castilla V, Cervero M, *et al*. The changing pattern of tuberculosis and HIV co-infection in immigrants and Spaniards in the last 20 years. *HIV Medicine*. 2008 Apr;9(4):227-233.
3. Indicadores año 2019. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España.
4. López-Medina EM, Sainz T, de Ory SJ, *et al*. Tuberculosis in a Spanish cohort of children living with HIV: the CHOTIS study (Childhood HIV & TB study). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Mar 1;24(3):303-9.
5. Suárez-García I, Alejos B, Delgado E, Rivero M, Pineda JA, Jarrin I; Cohort of the Spanish HIV/AIDS Network (CoRIS) study group. How well are we performing the initial assessment of HIV-positive patients? Results from a multicentre cohort in Spain. *HIV Med*. 2020 Feb;21(2):128-34.

Tuberculosis and HIV in the WHO European Region

Masoud Dara

Honorary Senior Lecturer, Queen Mary University of London.

Correspondencia:

Masoud Dara

E-mail: daram@who.int

Introduction

The WHO European Region comprises 53 countries and is home to over 900 million people. The countries of the region are very diverse in terms of gross national income, development index, and health system structures. These as well as diverse pre-

ventive, diagnostic and treatment approaches have led to distinct epidemiological situations of TB and HIV in eastern and western parts of the region. WHO and ECDC collect and publish detailed surveillance and monitoring data on TB and HIV of the region on a yearly basis. The following abstract is primarily based on those data.

Tuberculosis surveillance Data

In 2021, an estimated 231.000 people with active TB, including 29.000 TB and HIV coinfecting individuals were occurred in the region. The WHO Regional Office for Europe has identified 18 high countries* as high TB priority countries. These countries carry more than 80% of the TB burden in the region. TB incidence rate in these countries is five times more than the average in the European Union and European Economic Area (EU/EEA) (WHO Regional Office for Europe 2020). The region has been hit hard by COVID-19 pandemic early on, which led to negative impact on TB notification which decreased by 35,5% during second quarter of 2020 in comparison to second quarter of 2019 (Dara 2020).

Since 2000, TB incidence and mortality were decreasing at about 5% and 10% respectively in the WHO European region, which were among the fastest decline among all WHO regions (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022). The overall notification in 2020 was 24% decreased in comparison to 2019 (from 216.000 to 164.000). The WHO European Region has one of the highest rates of drug resistant TB. Prevalence of rifampicin resistant and multi drug resistant (TB RR/MDR-TB) among new and previously treated bacteriologically confirmed pulmonary TB cases was 23,1% and 55,2% respectively (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022). The majority of TB patients are tested for HIV in the Region (93% in 2020) with 15% of them reported as HIV positive). Treatment success has increased slightly; however, they are well below the regional and global targets. Successful treatment outcome for both incident TB and RR/MDR-TB cohorts were 76,5% and 55,9% respectively (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022).

HIV surveillance data

Similar to TB, the epidemiological situation of HIV infection varies across the countries of the WHO European Region. The latest available data in 2020 indicate that 104.765 newly diagnosed HIV infections were reported in 46 of the 53 countries in the WHO European region, with over 80% of them in eastern part of the region. This corresponds to a crude rate of 11,8 newly diagnosed infections per 100.000 population in the region. The new HIV infection diagnosis was highest in the east (32,6 per 100.000 population), lower in the west and the EU/EEA (3,7 and 3,3 per 100.000, respectively) and lowest in the centre (2,3 per 100.000). The highest rates of new HIV infection were reported from Russian Federation (40,8), followed by Ukraine (37,5) (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021). The UNAIDS estimates

that from 36 million people living with HIV in the world, 1,8 million people are from eastern Europe and central Asia, and only about half of them receiving antiretroviral treatment (UNAIDS 2022).

HIV services, particularly the diagnostic ones were hampered in 2020 due to COVID-19 pandemic. On average, countries reported a 20% reduction in case detection in 2020 compared to the earlier years (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021). Sexual transmission between men is the most common mode in the EU/EEA and west, while heterosexual transmission and injecting drug use were the main reported transmission modes in the East of the Region. In 2020, 7.721 people were reported as diagnosed with AIDS in the region, mainly in eastern Europe and central Asia) (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021).

Discussion and conclusion

Despite the progress in access to diagnosis and treatment, there are significant challenges particularly persistently high rates of drug resistant TB and increasing HIV new infections due to inadequate prevention, treatment and care in eastern Europe. COVID-19 pandemic and Russia's war in Ukraine have added further complexities to these important public health challenges. More collaboration between scientists, public health officials and communities and adequate resources across the Region are needed to maintain the region's robust surveillance system, and scale up people-centred models of prevention, diagnosis, treatment and care to meet the regional and global targets of ending TB and AIDS by 2030.

Bibliography

1. Dara M, Kuchukhidze G, Yedilbayev A, Perehinets I, Schmidt T, Van Grinsven WL, *et al*. Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2021;26(24):2100231. Available in: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100231>
2. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Licence: CC BY 3.0 IGO. 2022.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe – 2020 data. Stockholm: ECDC; 2021.
4. UNAIDS. In danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
5. WHO Regional Office for Europe. Final report on implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016– 2020. Copenhagen. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2020.

*18 high priority countries for TB: Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan

Aspectos farmacológicos e interacciones de los fármacos anti-TB en VIH

Montserrat Tuset¹, Iria Carro¹, Esteban Martínez-Chamorro²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Montserrat Tuset

E-mail: mtuset@clinic.cat

Las rifamicinas (rifampina, rifabutina y rifapentina) son un pilar fundamental para el tratamiento. Rifabutina puede administrarse con o sin comidas. En cuanto a la rifampicina, su concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$), relacionada con la actividad, fue un 36% menor en presencia de comidas grasas, por lo que se administrarla en ayunas. En caso de intolerancia, puede administrarse con una comida ligera. Rifapentina se toma con alimentos para aumentar la absorción y reducir las molestias gastrointestinales. Su larga semivida de eliminación (14-18 h) permite regímenes semanales en pacientes con infección tuberculosa latente; sin embargo, en España, la necesidad de importación y su coste dificultan su uso.

Las rifamicinas sufren metabolismo intestinal y hepático, se excretan en la bilis y se eliminan en las heces. Presentan auto-inducción de su propio metabolismo y de diversas enzimas del citocromo P-450 y transportadores. La rifampicina es un inductor potente de CYP3A4 y 2C19, moderado de CYP2B6, 2C8, 2C9, y débil de CYP1A2. Induce la glucuronidación (UGT1A1, UGT1A9) y algunos transportadores (P-gp y BCRP) y es inductor/inhibidor de otros (OATP1B1/1B3). La potencia inductora relativa de las rifamicinas hacia el CYP3A es rifampina > rifapentina > rifabutina. La inducción de rifapentina se aproxima a la de la rifampicina (85-100%) cuando se utiliza a diario y es más moderada cuando se utiliza una vez por semana. La inducción enzimática se debe a un proceso de señalización (regulado por receptores nucleares) que da lugar a un aumento de síntesis de una determinada enzima. Por ello, aparece de forma retardada. Cuando se suspende el fármaco inductor, el proceso de recuperación es lento, tardando unos 14 días a recuperar la situación basal. Los polimorfismos genéticos y las familias de CYP implicadas pueden influir. En general, se recomienda esperar como mínimo 2 semanas antes de iniciar un fármaco cuya asociación con rifampicina está contraindicada, para que desaparezca la inducción por completo.

Dolutegravir es ampliamente utilizado en pacientes coinfectados por VIH/TB. Es interesante comentar que el uso de rifampicina a dosis tres veces más altas (35 mg/kg) a la habitual (10 mg/kg) produjo una interacción similar con dolutegravir (DTG), no aumentó el riesgo de eventos adversos y mejoró la negativización de los cultivos de esputo [Sekaggya-Wiltshire *C et al.* en el CROI de 2021]. El aumento de dosis de puede ser útil en caso de meningitis TB.

Respecto a la posibilidad de ser alteradas por otros fármacos, rifampicina y rifapentina no son metabolizadas por el CYP, mientras que rifabutina es un sustrato mayoritario del CYP3A4. En consecuencia, la rifabutina tiene una mayor vulnerabilidad a ser víctima de interacciones (p. ej. ritonavir o cobicistat pueden aumentar sus concentraciones).

En la Tabla 1 se indican las interacciones de los antituberculosos con los antirretrovirales. El principal riesgo con las rifamicinas es la reducción de las concentraciones del antirretroviral, que podría conducir a fracaso del tratamiento.

Isoniazida, etambutol, pirazinamida, aminoglucósidos, para-aminosalicílico y cicloserina presentan escaso riesgo de interacción farmacocinética con los antirretrovirales. Las interacciones farmacodinámicas por aumento de toxicidad suelen ser más habituales.

Etambutol puede administrarse con o sin alimentos, pero debe espaciarse 4 horas con los antiácidos. Dado que el etambutol puede causar neuritis óptica, los pacientes que reciban otros agentes potencialmente asociados a lesiones oculares, como rifabutina, deben ser seguidos cuidadosamente.

La pirazinamida puede también ser administrada con o sin alimentos. Puede potenciar la toxicidad hepática de rifampicina e isoniazida.

En cuanto a los aminoglucósidos como amikacina o estreptomycin, se debe monitorizar la función renal al asociarlos a tenofovir disoproxilo.

Tabla 1. Interacciones de los antirretrovirales con los fármacos empleados para el tratamiento de la tuberculosis^{1,2}.

Antirretroviral	Tuberculostático								
	Rifampicina	Rifapentina	Rifabutina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Moxifloxacino	Bedaquilina	
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (TI)									
ITIAN									
abacavir	No es necesario ajustar dosis.								
emtricitabina	No es necesario ajustar dosis.								
Tenofovir alafenamida (TAF)	No asociar* Algunos autores apoyan el uso de TAF 25 mg c/12 h.	No asociar*	No asociar*	No es necesario ajustar dosis.					
Tenofovir disoproxilo (TD)	No es necesario ajustar dosis.								
ITINN									
Efavirenz (EFV)	Emplear dosis habituales y monitorizar eficacia virológica (no usar 400 mg/día de EFV).	No es necesario ajustar dosis.	↑ Rifabutina: a 450-600 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT ↓30% AUC moxifloxacino. No es necesario ajustar dosis.	No asociar (↓ bedaquilina)	
Etravirina (ETR)	No asociar (↓ etravirina)	No asociar (↓ etravirina)	Solo es posible si ETR no se asocia a IP. Rifabutina 300 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.					
Nevirapina (NPV)	No asociar (↓ nevirapina)	No asociar (↓ nevirapina)	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.					
Rilpivirina (RPV) oral	Contraindicado (↓ rilpivirina)	Contraindicado (↓ rilpivirina)	Rilpivirina: 50 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT No es necesario ajustar dosis.		
Rilpivirina (RPV) IM	Contraindicado (↓ rilpivirina)	Contraindicado (↓ rilpivirina)	Contraindicado (no es posible ajustar dosis)						
Doravirina (DOR)	Contraindicado (↓ doravirina)	Contraindicado (↓ doravirina)	DOR: 100 mg/12h. Rifabutina igual dosis.	No es necesario ajustar dosis.					
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)									
Darunavir/ritonavir	Contraindicado (↓ IP >75%)	No asociar ↓ IP	↓ rifabutina a 150 mg/24h y monitorizar EA	No es necesario ajustar dosis.					
Atazanavir/ritonavir				No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *	
Lopinavir/ritonavir				No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *	
Darunavir/cobicistat				No asociar ↑ rifab. ↓ COBI			No es necesario ajustar dosis.		
Atazanavir/cobicistat			No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *		
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA									
Dolutegravir (DTG)	DTG 50 mg/12h (si se sospechan o detectan mutaciones de resistencia a INI, valorar cambio a rifabutina, que es menor inductor).	Rifapentina diaria: no asociar. Rifapentina semanal: las guías DHHS Americanas ¹ proponen DTG 50 mg/día (excepto si riesgo de resistencia), mientras que las Europeas EACS ² 50 mg/12h [Imperial MZ et al. Abstr#78. CROI 2022]	Según estudios en voluntarios sanos: no es necesario ajustar dosis. Sin embargo, un estudio en pacientes coinfectados TBC/MAC vs monoinf. VIH: ↓60% Cmin rifab. [Le X. et al. Int J Infect Dis. 2022]	Precaución. Un estudio en voluntarios sanos con DTG 50 mg/día e isoniazida y rifapentina semanales fue finalizado precozmente por toxicidad [Brooks KM. et al. Clin Infect Dis. 2018]	No es necesario ajustar dosis.			No asociar *	
Bictegravir (BIC)	Contraindicado (↓ BIC >75%)	No asociar (↓ bictegravir)	No asociar (↓ bictegravir)	No es necesario ajustar dosis.				No asociar *	
Cabotegravir (CAB) oral	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado (↓ cabotegravir)	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.				No asociar *	

(continúa)

Tabla 1. Interacciones de los antirretrovirales con los fármacos empleados para el tratamiento de la tuberculosis^{1,2} (continuación).

Antirretroviral	Tuberculostático							
	Rifampicina	Rifapentina	Rifabutinina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Moxifloxacino	Bedaquilina
Cabotegravir (CAB) IM	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado por la ↓ de RPV IM que se asocia con CAB IM.	No es necesario ajustar dosis.				
Elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI)	Contraindicado (↓COBI/↓EVG)	No asociar (↓COBI/↓EVG)	No asociar ↑rifabutinina ↓ COBI	No es necesario ajustar dosis.				No asociar**
Raltegravir (RAL)	RAL 800 mg/12h y monitorizar estrechamente o valorar rifabutinina (no usar RAL una vez al día)	Rifapentina diaria: no asociar. Rifapentina 900 mg semanal: RAL 400 mg/12h.	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.				
INHIBIDORES DE LA ENTRADA								
Inhibidor de la unión al receptor								
Fostemsavir (FTR)	Contraindicado (↓ fostemsavir)	Rifapentina diaria: no asociar Rifapentina semanal: probablemente no requiera ajuste de dosis	No es necesario ajustar dosis.				Monitorizar QT	
Inhibidor post-unión:								
Ibalizumab (IBA)	No es necesario ajustar dosis. Escaso riesgo de interacción de los anticuerpos monoclonales.							
Inhibidor de la unión al co-receptor CCR5:								
Maraviroc (MVC)	MVC en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 600 mg/12h MVC en presencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 150 mg/12h.	No asociar (↓MVC y no hay datos)	MVC en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 300 mg/12h MVC en presencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 150 mg/12h.	No es necesario ajustar dosis.				
Inhibidor de la fusión:								
Enfuvirtide (T-20)	No es necesario ajustar dosis.							
INHIBIDORES DE LA CÁPSIDE								
Lenacapavir	Contraindicado (↓ lenacapavir)	No hay datos		No es necesario ajustar dosis.				

Abreviaturas: AUC: exposición al fármaco; EA: efectos adversos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; IP: inhibidor de la proteasa.

*No asociar a menos que beneficio > riesgo. TAF. Según ficha técnica no se recomienda. Basado en las concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato (TFV-DP) con rifampicina, es probable que se pueda usar incluso 25 mg TAF una vez al día, pero no hay datos clínicos. Si se compara con TAF 25 mg/día sin rifampicina: con rifampicina + TAF 25 mg/día el AUC de TAF es 55% menor y el AUC de TFV-DP 36% menor y si se aumenta TAF dos veces al día con rifampicina, el AUC de TAF es 14% menor y el AUC de TFV-DP 24% menor. Sin embargo, con TAF 25 mg/día + rifampicina, las concentraciones intracelulares de TFV-DP siguen siendo 4 veces mayores que las alcanzadas con TDF a la dosis habitual sin rifampicina. Dado que no hay datos clínicos, si se coadminstran, vigilar la respuesta virológica.

**No asociar a menos que beneficio > riesgo. LPV/r: ↑X1,9 AUC bedaquilina.

Algunos antituberculosos prolongan el QT y es necesario monitorizar el electrocardiograma. Destacan moxifloxacino, bedaquilina, delamanid, rilpivirina, atazanavir y lopinavir.

Dada su complejidad, se recomienda consultar las interacciones entre antirretrovirales y antituberculosos en las siguientes fuentes: <http://www.interaccionesvih.com>; <http://www.hiv-druginteractions.org/>; <http://www.hivmedicationguide.com/> y <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php>.

En ocasiones es importante investigar también las interacciones entre fármacos no antirretrovirales. Para ello, se recomiendan las siguientes fuentes, algunas de pago, como Lexicomp® <https://www.wolterskluwer.com/lexicomp-online/> y Micromedex® <https://www.micromedexsolutions.com/>, y otras de acceso libre, como <https://www.drugs.com/> y <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Bibliografía recomendada

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Drug–Drug Interactions Tables 24a–24f. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Reviewed Sep. 01, 2022. From: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 11.0. October 2021. English. reviewed September 16, 2022. From: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
- Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV*. 2019 Jul;6(7):e463–e474. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30154-7. PMID: 31272663; PMCID: PMC6750245.
- UptoDate. Drug Information. Lexicomp. Retrieved August 2, 2022. From: <https://www.uptodate-com>.
- Dong BJ. Pharm D (moderator: Masur E, MD). Key Antiretroviral Drug–Drug Interactions With Mycobacterium tuberculosis Infection in Persons With HIV: A Case-Based Presentation (On-Demand). International Antiviral Society- IAS-USA. July 26, 2022. Reviewed September 16, 2022. From: <https://www.youtube.com/watch?v=SKXAPSEBuf8&list=PLYmIZPoGuP9DYTLK0OeusAWJcQo8C69iP&index=2>

Vigilancia optimizada y control de la TB en poblaciones de gran complejidad socio-epidemiológica

Darío García de Viedma

Laboratorio de Genómica Microbiana. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. CIBER Enfermedades respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

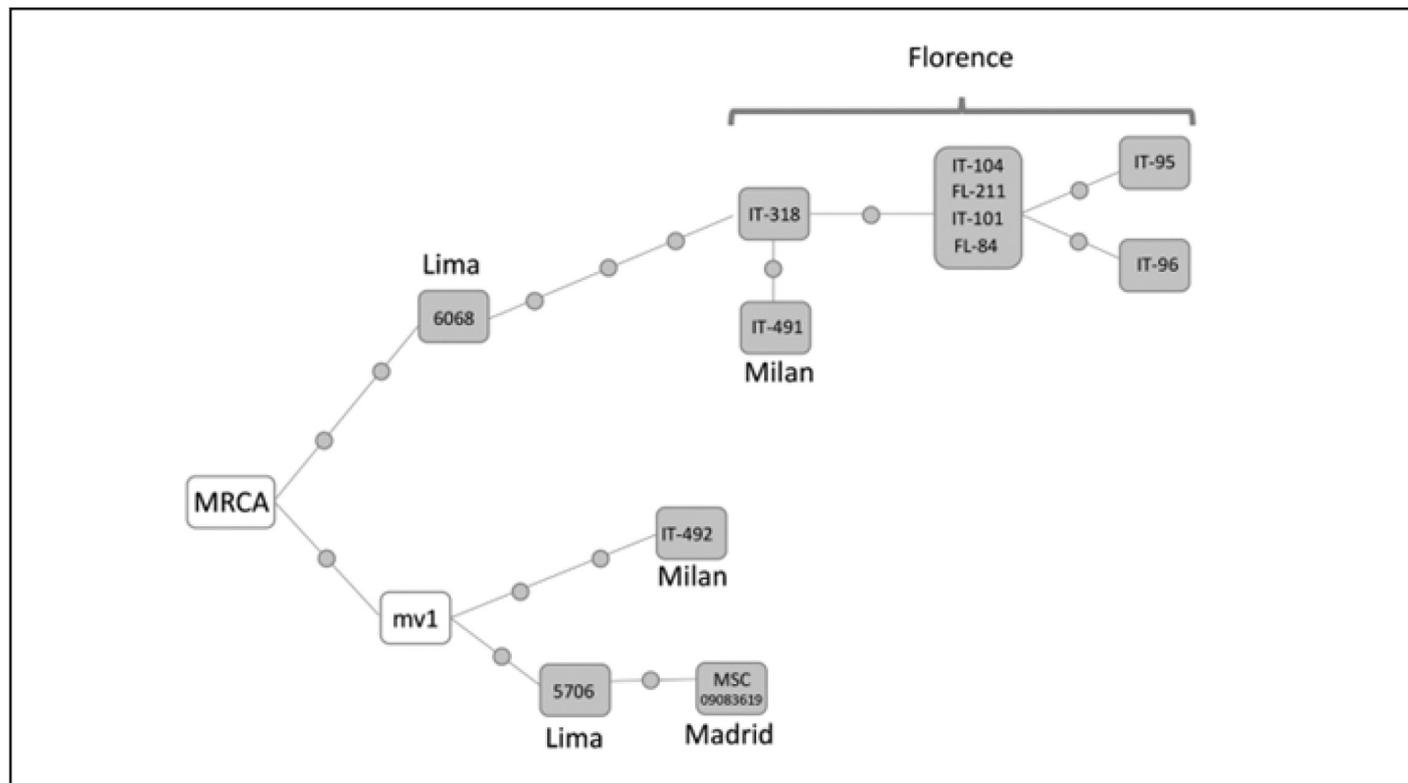
Desde hace más de dos décadas, nuestro equipo ha participado en el desarrollo de sistemas optimizados de vigilancia de la transmisión de la tuberculosis (TB) en entornos en los que la complejidad socio-epidemiológica es muy elevada. Esta optimización ha perseguido identificar las cadenas de transmisión de TB activas del modo más rápido y preciso posible, con el fin último de ofrecer la información de mayor utilidad a los equipos de epidemiólogos implicados en los programas de control de esta enfermedad. Este objetivo, ha conllevado importantes modificaciones en el modo de aplicar la caracterización de cepas de *M. tuberculosis* en entornos poblacionales complejos, como Almería, por su alta presencia de población migrante, primero con técnicas moleculares y más recientemente, con técnicas genómicas.

Tras las sucesivas etapas de optimización analítica aplicadas en el eje de colaboración Madrid-Almería, la vigilancia actual descansa en una estrategia en tándem apoyada en 1) identificación precoz de casos candidatos a formar parte de clusters mediante análisis por MIRU–VNTR directamente sobre nuestras respiratorias bacilíferas y 2) caracterización precisa en segunda línea de los clusters mediante la mayor resolución genómica. A la

resolución genómica en la caracterización de clusters, se añade la participación de agentes comunitarios en salud, elementos clave para obtener información epidemiológica refinada en la que apoyar la identificación de entornos de transmisión no obvios. Por último, en aquellos casos en los que se identifican cepas en transmisión activa relevantes que requieren una vigilancia más estrecha, se diseñan PCRs específicas dirigidas a la monitorización eficaz y simplificada de los nuevos casos generados por las cepas de más alto riesgo.

Esta estrategia de trabajo ha sido especialmente adecuada a la vigilancia de la transmisión de TB durante la pandemia de COVID-19, ya que ha permitido dirigir los escasos recursos de control, secuestrados por los requerimientos de la pandemia. La información rápida y precisa de las cadenas de transmisión de TB que merecían ser vigiladas de modo prioritario ha facilitado sacar el máximo provecho a los escasos recursos disponibles. Asimismo, el análisis detallado de la información genómica obtenida, basado en el estudio de los SNPs diferenciales entre las cepas en cluster, nos permite extraer información relevante acerca de la relación entre los casos, de la posible cronología

Figura 1. Red de relaciones genómicas que demuestra la relación entre una cepa MDR prevalente en el sistema penitenciario de Lima, Perú, y algunos aislados obtenidos en Italia y España.



dentro de la cadena de transmisión, así como de la presencia de casos que han participado en las cadenas de transmisión y no han sido diagnosticados. Todo ello permite adaptar de modo más específico las actividades de control asociadas a la naturaleza de cada caso/cluster.

Además del trabajo en poblaciones complejas por su presencia de población migrante, hemos dedicado esfuerzos a otro entorno de transmisión de gran complejidad, las prisiones, en las que, en determinados países, pueden coincidir tasas elevadas de TB, en ocasiones MDR, VIH y consumo de drogas. Nuestros esfuerzos en esta área se han centrado en identificar cepas de MTB prevalentes en el entorno penitenciario de Perú y en analizar el impacto que puede significar la existencia de estos puntos calientes de TB no controlada en el resto de la población, no penitenciaria (Figura 1). Asimismo, nuestros estudios en Costa Rica han permitido evaluar el impacto que pudieran tener cepas prevalentes en un centro penitenciario, sobre la composición de cepas circulantes en el resto de dentro del sistema penitenciario.

Únicamente mediante la articulación natural entre la información extraída de los avances moleculares, genómicos y epidemiológicos es posible diseccionar las dinámicas de transmisión de TB y los entornos de exposición más relevantes

en poblaciones complejas, para, por último, diseñar estrategias de control eficaces, adaptadas a la naturaleza y complejidad de cada cluster.

Bibliografía recomendada

- Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, Herranz M, Chaoui I, *et al.* Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. *Euro Surveill.* 2019;24(4):1800005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800005.
- Acosta F, Agapito J, Cabibbe AM, Cáceres T, Sola C, Pérez-Lago L, *et al.* Exportation of MDR TB to Europe from Setting with Actively Transmitted Persistent Strains in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):596-598. doi: 10.3201/eid2503.180574.
- Abascal E, Herranz M, Acosta F, Agapito J, Cabibbe AM, Monteserin J, *et al.* Screening of inmates transferred to Spain reveals a Peruvian prison as a reservoir of persistent Mycobacterium tuberculosis MDR strains and mixed infections. *Sci Rep.* 2020;10(1):2704. doi: 10.1038/s41598-020-59373-w.
- Jbara S, Herranz M, Sola-Campoy PJ, Rodríguez-Grande C, Chiner-Oms Á, Comas I, *et al.* Overlapping prison/community tuberculosis outbreaks in Costa Rica revealed by alternative analysis of suboptimal material. *Transbound Emerg Dis.* 2022;69(3):1065-1072. doi: 10.1111/tbed.14063. Epub 2021 Mar 31.