

## DÍA 15

# MESA: Proyectos en curso o finalizados

**Moderadores:** **Cristina Vilaplana.** *Microbióloga. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*  
**Maria Luiza de Souza.** *Neumóloga. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

## El mal control de la diabetes ¿favorece el desarrollo de la TB?

**Violeta Antonio-Arques<sup>1</sup> y grupo de trabajo de Diabetes-TB (Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martínez, Àngels Orcau, Dídac Mauricio, Manel Mata- Cases, Josep Julve, Elena Navas Méndez, Rai Puig Treserra, Joan-Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachó, Josep Franch-Nadal)**

<sup>1</sup>Médico de Familia. Área Básica de Atención Primaria La Ràpita. Alcanar.

Correspondencia:

Violeta Antonio

E-mail: violeta.antonio@gmail.com

### Introducción

Según la OMS, la Diabetes *Mellitus* (DM) constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB)<sup>1</sup>. En los pacientes con DM, se ha demostrado que el mantenimiento de un buen control glicémico evitaría el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares<sup>2</sup>. Según la literatura, el control metabólico también influiría en el riesgo de TB. En un estudio realizado en Taiwán, con una cohorte de 120.000 sujetos, se observó que los pacientes con DM y un control glicémico deficitario presentaban el doble de riesgo de presentar TB que los pacientes no diabéticos, y además este riesgo se relacionaba linealmente con la cifra de glicemia basal<sup>3</sup>. Parece ser, además, que un pobre control metabólico podría implicar una peor evolución clínica. En un estudio donde se analizaban más de 600 sujetos con DM y diagnosticados de TB, los pacientes con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior al 7% presentaban una TB más grave, con una enfermedad pulmonar más extensa y con más cavitaciones<sup>4</sup>. Se añade, además, una peor respuesta al tratamiento, con frotis persistentemente positivos después de la primera fase de tratamiento intensivo (2 meses) y elevadas tasas de fracaso terapéutico<sup>4</sup>.

Nos planteamos si, en nuestro ámbito de trabajo, el barrio de Ciutat Vella de Barcelona, donde en un trabajo previo se objetivó

que los pacientes con DM presentaban 1,9 veces más riesgo de desarrollar TB (5), el control glicémico influiría en el riesgo de TB.

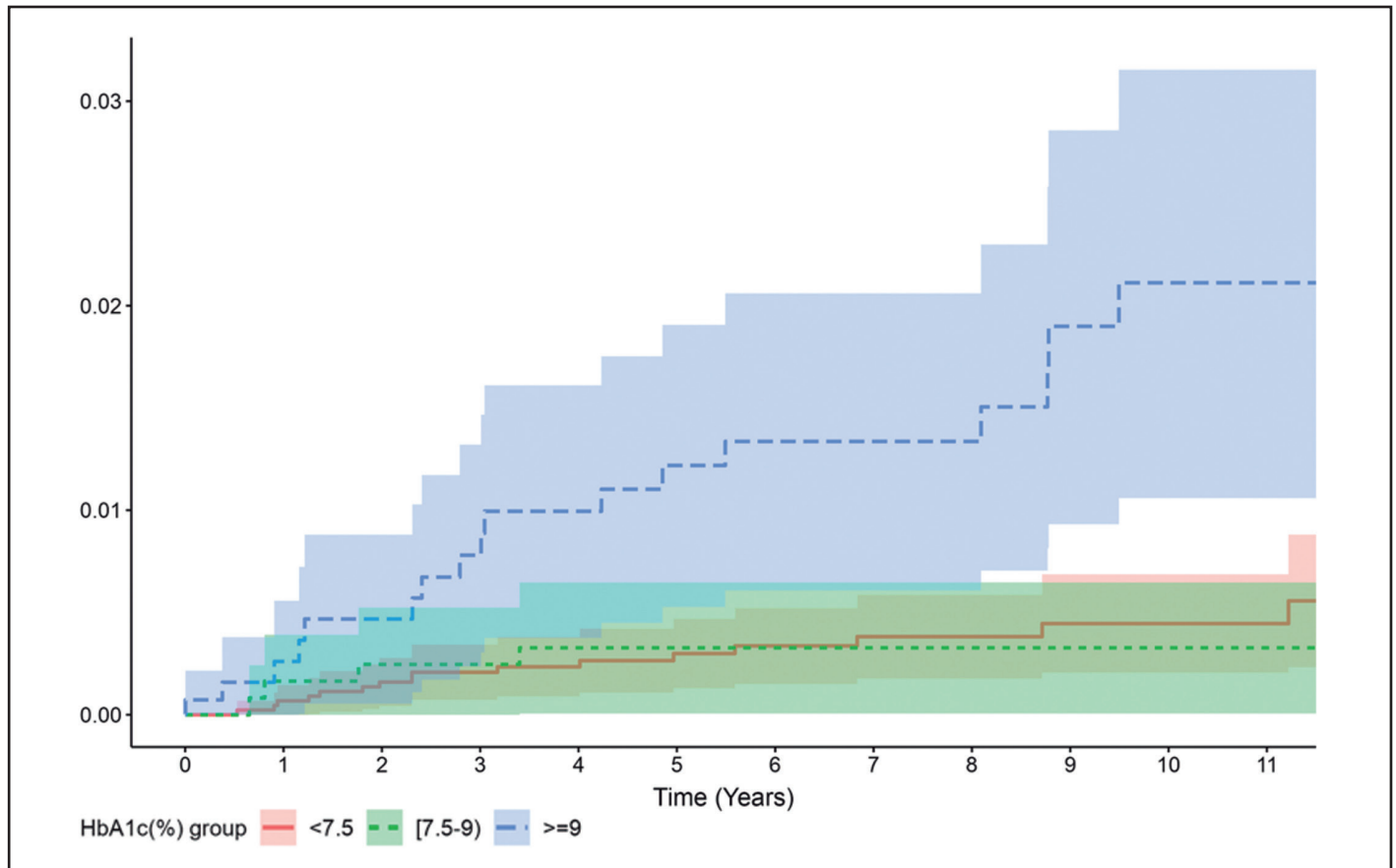
Estudio realizado sobre el papel del control glicémico en el riesgo de TB en *Ciutat Vella*

Este estudio se realiza en la población de Ciutat Vella, distrito de Barcelona que presenta peor nivel socioeconómico, un gran porcentaje de población inmigrante y mayor incidencia de enfermedades infecciosas, especialmente TB, donde prácticamente se triplica la incidencia del resto de la ciudad.

En nuestro trabajo previo, se analizó una cohorte de 8004 pacientes con DM, tanto prevalentes al inicio del periodo de estudio (1 de enero de 2007) como los nuevos diagnósticos a lo largo del periodo de estudio (desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2016), apareados por edad y sexo con pacientes sin DM. El periodo de seguimiento se alargó dos años más, hasta el 31 de diciembre de 2018.

En el estudio actual, se ha llevado a cabo un subanálisis de esta cohorte observacional y retrospectiva de 8004 pacientes con DM, siendo el resultado primario analizado el diagnóstico de TB. Se ha realizado un análisis del tiempo hasta el evento para poder estimar la incidencia de TB de forma global, y también según puntos de corte de HbA1c:  $\geq 7,5\%$ ,  $\geq 8\%$  y  $\geq 9\%$ .

Figura 1. Incidencia acumulada de tuberculosis según nivel de HbA1c.



## Resultados

La tasa de incidencia de TB global (calculada en el grupo de DM del que se disponía de datos sobre HbA1c) fue de 90 por 100.000 personas año.

Esta incidencia aumentaba con valores de HbA1c mayores, apareciendo la máxima incidencia en el grupo de HbA1c  $\geq 9\%$ : 120,5 (95% CI 77,2-179,3) para HbA1c  $\geq 7,5\%$ , 143 (95% CI 88,3-218,1) para HbA1c  $\geq 8\%$  y 183,8 (95% CI 105-298) para HbA1c  $\geq 9\%$  (Figura 1).

El riesgo de TB (ajustado por edad, sexo, tiempo de evolución de la DM, complicaciones micro y macrovasculares, consumo de tabaco y alcohol y origen geográfico), también se objetivó creciente según aumentaba el punto de corte: 1,80 (95% CI 0,60-5,42), 2,06 (95% CI 0,67-6,32), y 2,82 (95% CI 0,88-9,06), respectivamente.

## Conclusiones

Ante los resultados de nuestro estudio, un mejor control glicémico tiene que ser prioritario, no solo para reducir las complicaciones vasculares de la DM, sino también para disminuir el

riesgo de TB y sus complicaciones. Se remarca la importancia de un buen control glicémico en los pacientes con DM especialmente en zonas de alta incidencia de TB como sería el distrito de *Ciutat Vella* de Barcelona.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321(7258):405-12.
3. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(8):1-15.
4. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci*. 2017;42(2):144-51.
5. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front public Heal* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Jun 25];10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677764/>

# Luces y sombras de un estudio sobre la infección tuberculosa latente en Cataluña: pérdidas en la cascada de atención

**Pere Godoy e investigadores del proyecto PI18/01751 (Pere Godoy<sup>1,2</sup>, Ignasi Parrón<sup>3</sup>, Àngels Orcau<sup>4</sup>, Irene Barrabeig<sup>3</sup>, Mònica Carol<sup>3</sup>, Nuria Follia<sup>3</sup>, Miquel Alsedà<sup>1,3</sup>, Laura Clotet<sup>3</sup>, Gloria Ferrús<sup>3</sup>, Miriam Ros<sup>4</sup>, Maria Sabater<sup>3</sup>, Sofia Minguell<sup>3</sup>, Joaquim Ferras<sup>3</sup>, Pere Plans<sup>2,3</sup>, Diana Toledo<sup>2,5</sup>, Joan Pau Millet<sup>2,4</sup>, Maria Rosa Sala<sup>3</sup>, Gloria Carmona<sup>3</sup>, Mireia Jané<sup>2,3</sup>, Sofia Godoy<sup>6</sup>, Àngela Domínguez<sup>2,5</sup>)**

<sup>1</sup>IRBLleida. <sup>2</sup>Universidad de Lleida. <sup>3</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). <sup>4</sup>Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). <sup>5</sup>Servei d'Epidemiologia. <sup>6</sup>Agència de Salut Pública de Barcelona. <sup>3</sup>Universitat de Barcelona. <sup>6</sup>Institut Català de la Salut Lleida.

## Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

## Introducción

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han establecido metas ambiciosas para reducir la carga mundial de tuberculosis (TB) en 2030 y han reconocido el papel esencial del tratamiento de infección tuberculosa latente (ITL)<sup>1</sup>.

El control de la ITL involucra múltiples etapas, desde la identificación de la población para realizar las pruebas (IGRA o pruebas de tuberculina) hasta la finalización del tratamiento. Algunos estudios indican que se producen pérdidas importantes en todas las etapas de la cascada del estudio de la ITL, especialmente en las primeras etapas y en el momento de recibir la prescripción del tratamiento y su posterior cumplimiento<sup>2</sup>. Evaluar la cascada de atención de la ITL y los factores que se asocian a las pérdidas en cada paso pueden proporcionar información importante para el control de la TB2. El objetivo del estudio fue estimar las pérdidas en dos etapas de la cascada de atención a la ITL (prescripción del tratamiento y cumplimiento del tratamiento) en contactos de casos de tuberculosis pulmonar en Catalunya

## Material y métodos

Se realizó un estudio de prevalencia en los contactos de TB pulmonar notificados en el periodo: 01/01/2019 al 30/06/2021. El criterio de inclusión de los casos de TB pulmonar fue tener al menos un contacto que pudiera ser identificado y estudiado. La población del estudio fueron todos contactos censados y estudiados.

Utilizamos el modelo de cascada de atención de la ITL publicado anteriormente<sup>3</sup>. Se consideraron las siguientes etapas de

la cascada de atención de ITL: (1) identificado como contactos cercanos de pacientes con TB (población de referencia); (2) valorado inicialmente como paciente potencialmente candidato ITL (3) que completó el examen médico y al que se realizó IGRA y/o prueba de la tuberculina (PT) y evaluaciones radiográficas; (4) se le recomendó recibir tratamiento de la ITL (TITL); (5) aceptó e inició TITL; (6) completó TITL.

Definición de pérdida en la cascada de la ITL: para este estudio, consideramos pérdida en la cascada ITL entre los participantes que fueron registrados y se consideraron candidatos a la primera PT o el primer IGRA y además: (1) no contactaron para la prueba, la lectura o no realizaron el segunda PT o IGRA cuando correspondía o (2) no se les prescribió o no iniciaron el TITL o (3) no completaron el TITL.

Las variables dependientes fueron presentar ITL, TB y pérdida en la cascada. Las variables independientes fueron edad, sexo, inmigración, convivencia con caso índice, consumo de tabaco, alcohol, exposición a caso índice bacilífero y/o radiografía de tórax con lesiones cavernosas.

Se calculó la prevalencia de la ITL, la prevalencia de contactos que recibieron prescripción del TITL y la prevalencia del cumplimiento del TITL. Los factores asociados a la prescripción y al cumplimiento del TITL se determinaron mediante el cálculo de la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

A partir de 847 casos de TBP se censaron 6633 contactos. La prevalencia de ITL fue del 25,1% (1662/6633) y fue superior en hombres (27,6% versus 22,2%;  $p < ,001$ ) y en todos los grupos de

edad respecto a los menores de 5 años (12,7%;  $p < ,001$ ). En el conjunto de estas dos etapas se perdieron en la cascada el 46,2% de los pacientes (768/1662): 33,9% (564/1662) antes de iniciar el TITL y 12,3% después de iniciar el TITL (204/1662).

En el 75,7% se prescribió TITL. La prescripción del TITL fue ligeramente superior en los hombres (76,4% versus 75,7%), en los grupos de edad  $< 5$  años (94,7%), de 5-17 años (91,2%), de 18-29 años (83,1%), de 29-44 (71,1%), de 45-64 años (67,7%), respecto a los  $\geq 65$  años (53,2%); en los convivientes con el caso índice (82,5% versus 69,2%) y en inmigrantes (78,0% versus 73,8%).

El 81,5% (871/1068) cumplió el TITL y dicho cumplimiento fue superior en las mujeres que en los hombres (86,0% versus 78,5%), en los grupos de edad  $< 5$  años (83,3%), de 5-17 años (94,0%), respecto a los  $\geq 65$  años (75,0%). El cumplimiento fue inferior en inmigrantes que en individuos autóctonos (78,8% versus 86,6%).

## Discusión

El estudio pone de manifiesto una pérdida importante de pacientes candidatos a cumplir el TITL (46,2%) al largo de la cascada de atención a la ITL. Encontramos pérdidas en todos los pasos de la cascada, pero la pérdida más importante ocurrió en las etapas antes del inicio del TITL, lo cual es consistente con los hallazgos de otros estudios<sup>2</sup>. Dos razones principales para estos hallazgos se han identificado previamente: (1) no tener

interés en saber si se ha infectado y (2) percibir bajo riesgo de infección y gravedad para la tuberculosis. Estos resultados y la revisión de la literatura indican que se debería reducir las pérdidas en la cascada de la ITL a través de incentivos, educación de los pacientes y supervisión de los TITL.

## Financiación

Proyecto financiado relacionado con el contenido de este artículo: "Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* (PI18/01751)" *this study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Institute of Health Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF-A way of doing Europe).*

## Bibliografía

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
2. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, *et al.* The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1269-78.
3. Nosyk B, Montaner JSG, Colley G, *et al.* The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:40-9.

# Costes catastróficos asociados a la TB en Paraguay: estudio ELCT-TB de la European South American TB Research Network (EUSAT-RCS)

Juan Espinosa Pereiro<sup>1</sup>, Gladys Molinas León<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes. Infectious Diseases Department. Vall d'Hebron University Hospital. PROSICS Barcelona. Barcelona. Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain. <sup>2</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales. Asunción. Paraguay.

Correspondencia:

Juan Espinosa Pereiro

E-mail: [juan.espinosa.pereiro@vhir.org](mailto:juan.espinosa.pereiro@vhir.org)

## Introducción

La tuberculosis afecta especialmente a los grupos poblacionales con unos determinantes sociales y económicos más precarios. Los costes derivados de la tuberculosis pueden abocar a una degradación de las condiciones de vida no sólo de las

personas que sufren tuberculosis, sino de toda la unidad familiar (Lönnroth & Weil, 2014).

Los costes catastróficos totales, en general o asociados a una enfermedad, se definen como los costes tanto directos como indirectos que suponen más de un porcentaje determinado

de los ingresos anuales de la unidad familiar (normalmente un 20%, algunos autores han utilizado hasta un 40%). La estrategia de Fin de la TB de la OMS para el 2020 tiene como objetivo que ninguna familia tenga que incurrir en costes catastróficos en relación con la enfermedad tuberculosa (WHO, 2014). Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con TB a nivel global sufrieron costes catastróficos en 2019 (WHO, 2021). Entre 2019 y 2021 se llevó a cabo el primer estudio transversal de costes catastróficos en Paraguay (pendiente de publicación). El objetivo de nuestro estudio es evaluar longitudinalmente la incidencia de costes catastróficos, y describir la evolución de los costes desde el diagnóstico a la finalización del tratamiento, entre los adultos con tuberculosis sensible a rifampicina que inician tratamiento en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente, un hospital de referencia de Asunción, Paraguay.

## Material y métodos

Diseño del estudio: Estudio longitudinal observacional, para evaluar la evolución de los costes de la enfermedad y su repercusión en la economía de los pacientes y sus familias. Cumplen criterios de inclusión las personas de más de 18 años con tuberculosis pulmonar confirmada, sensible a rifampicina, con menos de 1 mes de tratamiento antituberculoso.

Este estudio utiliza una definición ampliada de costes catastróficos, siendo aquellos costes para la unidad familiar que supongan un 20% o más de sus ingresos anuales, fallecimiento, o la pérdida del empleo o la vivienda familiar que sea atribuible a la tuberculosis. También se considerarán costes catastróficos aquellos relacionados con un perjuicio a los menores de edad en el hogar: absentismo escolar, enfermedad infantil, trabajo infantil.

Tamaño muestral: En Perú y en Brasil se han descrito incidencias de costes catastróficos de 38-41% (Pedroso et al., 2021; Wingfield *et al.*, 2014), y la media global proporcionada por la OMS es del 47%. Estimando una incidencia intermedia, del 45%, un poder del 80% y un error tipo I de 0.05 bilateral, serían necesarios 38.7 participantes, por lo que el tamaño muestral seleccionado es de 40 participantes.

Instrumento de recogida de datos: El instrumento de recogida de datos se ha adaptado y traducido al castellano del *iMTA Productivity Cost Questionnaire* (iPCQ, Bowmans, 2015), de la *Tool to estimate patient's costs* (StopTB Partnership y OMS, 2008), del *Tuberculosis patient cost surveys: generic cost survey* (OMS, 2017), la Encuesta Permanente de Hogares de la Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos, Instituto Nacional de Estadística de Paraguay y el cuestionario sobre la calidad de vida SF-12.

Se realizará una entrevista basal (costes desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento), a los 2 meses de

tratamiento (costes durante la fase intensiva) y a los seis meses o el final del tratamiento (costes durante la fase de continuación). Las visitas de seguimiento podrán ser realizadas vía telefónica.

El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social) de Paraguay (CEI-LSP N° 236/151221). Este estudio es parte de un proyecto que ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea en virtud del acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie n.º 823890.

## Estado del estudio y resultados preliminares

Hasta octubre de 2022 se han cribado 84 pacientes con tuberculosis pulmonar, de los que 42 firmaron el consentimiento informado. Cinco de ellos fueron excluidos, 4 al no cumplir criterios de inclusión (4 derrames pleurales sin afectación pulmonar) y uno que firmó el consentimiento informado dos veces. Todos los participantes completaron la visita basal, 28 la visita a los 2 meses, y 11 la visita final. De los 37 participantes, 12 (32.4%) eran mujeres. La media de edad fue de 43.25 años (rango 18-72). En total, 34 de 37 fueron diagnosticados en hospitales terciarios (33 en INERAM y 1 en otro centro).

Todos tenían TB pulmonar, 36 de 37 eran bacilíferos, el diagnóstico del participante no bacilífero se confirmó mediante PCR del esputo. Un participante tenía coinfección por VIH, 26 tenían una serología negativa del ingreso y en 9 no se había realizado. La mediana (Rango Intercuartílico, RIC) desde el inicio de síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de 90 (38- 180) días. Durante la presentación describiremos los resultados de la evaluación económica de la visita basal para estos 37 participantes.

## Futuras direcciones

Una vez analizados los datos de este estudio, podrán complementar los del estudio transversal realizado por el Programa Nacional de Tuberculosis. Este estudio tendrá impacto muy positivo en relación a la creación de políticas públicas a raíz de los hallazgos obtenidos, así como también es fundamental destacar la extraordinaria oportunidad que se le otorga a los investigadores paraguayos en participar de proyectos internacionales y poder establecer un grupo autosuficiente de investigadores jóvenes en Paraguay.

Además, este estudio permitirá validar el instrumento de recolección de datos, y adaptar esta metodología para realizar evaluaciones económicas que acompañen a otros estudios del consorcio EUSAT: RIAIta, un estudio clínico prospectivo para evaluar dosis de hasta 35mg/kg/día de rifampicina en población

vulnerable (EudraCT 2020-003146-36) y PriNose, un estudio observacional para evaluar diferentes herramientas diagnósticas para el cribado de tuberculosis en población penitenciaria.

## Bibliografía recomendada

- Lönnroth K, Weil DE. Mass prophylaxis of tuberculosis through social protection. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2014;14(11):1032-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70964-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70964-8)
- Pedroso MR, de O, Guidoni LM, Zandonade E, Fregona G, Negri LDSA, Oliveira SM, et al. Catastrophic costs and social sequels due to tuberculosis diagnosis and treatment in Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista Do Sistema Unico de Saúde Do Brasil*. 2021;30(3), e2020810. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300012>
- WHO. Implementing The End TB Strategy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(12):7250-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.03728-14>
- WHO. Global Tuberculosis Report. 2021.
- Wingfield T, Boccia D, Tovar M, Gavino A, Zevallos K, Montoya R, et al. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru. *PLoS Medicine*. 2014;11(7), e1001675. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001675>

# Inmunoterapia de la TB con RUTI. Deconstruyendo el mito del fenómeno de Koch

**Pere-Joan Cardona**

*Departament de Microbiologia. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". LCMN.*

Correspondencia:

Pere J. Cardona

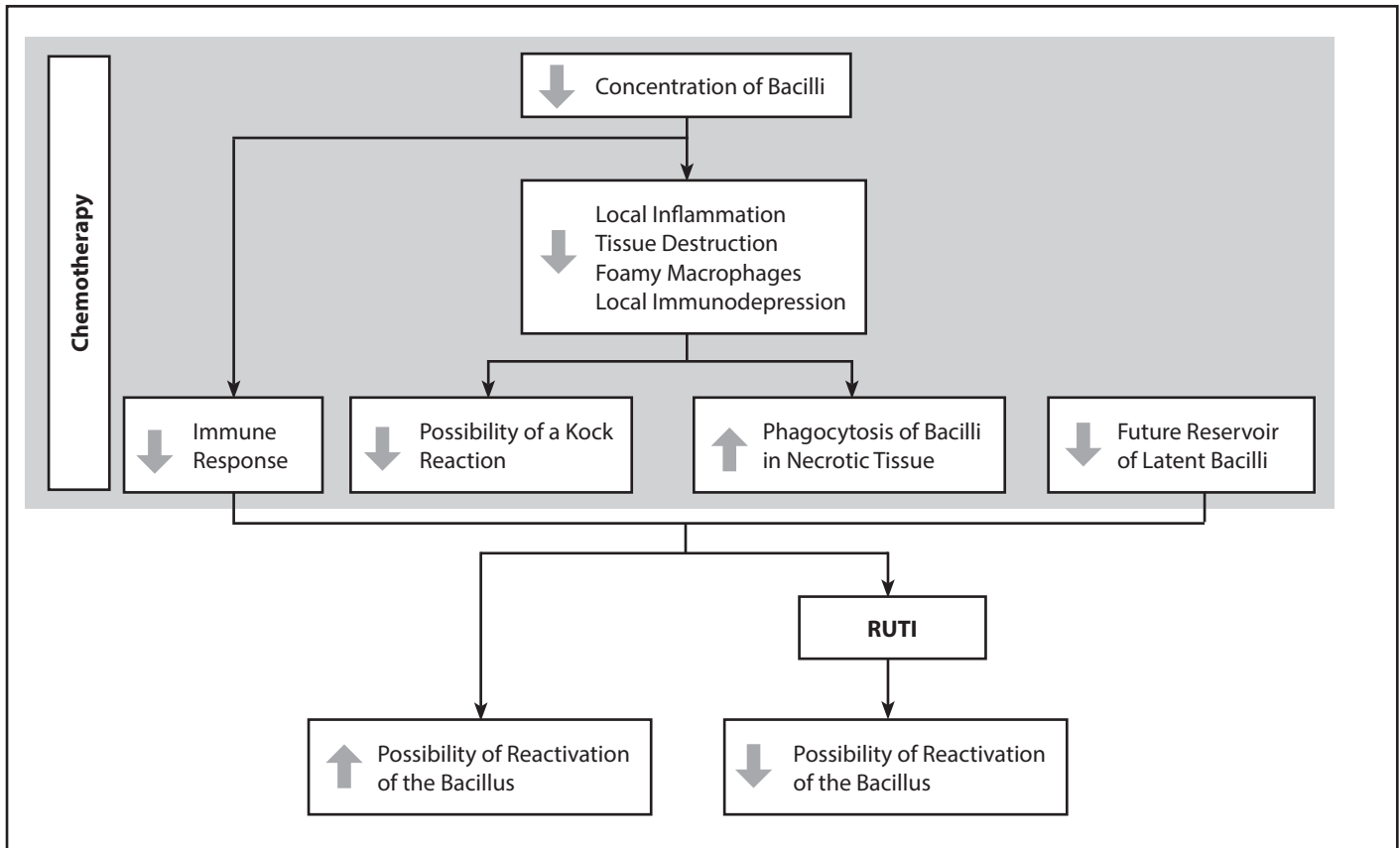
E-mail: [pjcardona@igtp.cat](mailto:pjcardona@igtp.cat)

Con la celebración del Décimo Congreso Médico Internacional en Berlín, en agosto de 1890, Robert Koch fue obligado por las autoridades prusianas a incluir en su discurso una breve divulgación sobre sus investigaciones para la cura de la tuberculosis, a lo que llamó "remedio"<sup>1</sup>. Poco después, el gobierno prusiano estableció un ensayo clínico para probar este "remedio". Fue un ensayo abierto, sin placebo ni estrategia de doble ciego, incluyendo casos de TB de varias condiciones, y utilizando diferentes dosis y administraciones del "remedio". Finalizado en enero de 1891, los datos mostraron muy malos resultados e indicaban que en algunos casos era la causa de la muerte de los pacientes, atribuyéndole por ejemplo la capacidad de "abrir" las lesiones y provocando la TB miliar<sup>1</sup>.

Fue también en enero de 1891 que Robert Koch dio a conocer la naturaleza del "remedio" como un extracto del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* de la muerte, y la reacción que provocaba en los conejillos de indias que se relacionaba con su mecanismo protector<sup>1</sup>. Esta reacción es lo que se conoce como el "fenómeno de Koch", y traducido por Bothamley y Grange<sup>2</sup> del artículo de Koch, la descripción es la siguiente:

*"Si se inocula un cobayo sano con un cultivo puro de bacilos tuberculosos, la herida de la inoculación generalmente se resuelve y parece sanar en unos pocos días; sin embargo, después de 10-14 días aparece un nódulo duro que pronto evoluciona para formar una úlcera que permanece hasta que el animal muere. Por el contrario, sucede algo muy diferente cuando se inocula a un cobayo que ya está infectado por M. tuberculosis. En tal animal, la pequeña herida de inoculación también se resuelve inicialmente pero no se desarrolla ningún nódulo. En cambio, se produce un cambio peculiar en el sitio de inoculación durante uno o dos días, puesto que se indura y oscurece extendiéndose hasta un diámetro de 0,5-1 cm. Durante los días siguientes, la piel alterada se necrosa y se desprende, dejando una úlcera plana que suele curar rápida y permanentemente sin afectar los ganglios linfáticos vecinos. Por lo tanto, los bacilos tuberculosos inoculados afectan la piel de un animal sano de manera muy diferente a la de uno tuberculoso. Este efecto no lo causan exclusivamente los bacilos tuberculosos vivos, sino también los muertos, independientemente de que se maten por exposición prolongada a bajas temperaturas, como probé al principio, o por ebullición o por ciertos productos químicos".*

Figura 1. Estrategia inicial del uso de la vacuna RUTI, en que se requería el uso de quimioterapia antes de su inoculación, una estrategia marcada por el "fenómeno de Koch" y que ha sido superada. Figura modificada de Cardona PJ<sup>5</sup>.



La misma reacción también fue causada por la inyección de un filtrado de cultivo concentrado del bacilo tuberculoso, el "remedio", entonces llamado "tuberculina vieja"<sup>2</sup>.

La naturaleza exacta del "fenómeno de Koch" ha sido motivo de controversia desde entonces. Como la tuberculina fue utilizada por Von Pirquet como herramienta de diagnóstico, se relacionó con una hipersensibilidad retardada (DTH, por "delayed type hypersensitivity") que no estaba relacionada con una protección, contrariamente a la inmunidad mediada por células (CMI, por "cell mediated immunity")<sup>2</sup>. Aunque la tuberculosis extensa también se asoció con una reacción de DTH disminuida o ausente. El argumento era que había dos poblaciones diferentes de linfocitos involucradas, como lo sustentaron Orme y Collins, una vez que comenzó el desarrollo de la citometría de flujo<sup>3</sup>. Por otro lado, Rook enfatizó el papel del TNF-alfa liberado por los macrófagos en la inducción de cavidades pulmonares. De hecho, Rook con Stanford desarrollaron una nueva idea sobre el progreso hacia la TB activa, no relacionada con el concepto de DTH, la inducción de subconjuntos de linfocitos Th1 o Th2, relacionados con la

protección y la progresión, respectivamente. Este fue el origen de una vacuna terapéutica basada en micobacterias ambientales (*M. vaccae*) capaz de inducir una respuesta Th1<sup>3</sup>.

De hecho, estos autores vincularon la inducción de necrosis intragranulomatosa al "fenómeno de Shwartzman" ligado a la inducción de necrosis en "tejidos preparados", es decir, en aquellos en los que se estaba produciendo un proceso inflamatorio, como en el caso de un granuloma, por la inoculación de lipopolisacárido (LPS). Este fue el origen de varios experimentos para confirmar esta hipótesis<sup>4</sup>, y fue el origen del diseño de RUTI. Esta vacuna se elabora con células fragmentadas de *M. tuberculosis* que se lavan para eliminar moléculas similares a LPS, como el lipoarabinomano (LAM), que es muy abundante en la pared celular de *M. tuberculosis*<sup>4,5</sup>.

A principios del siglo XXI, cuando se retomó la investigación de nuevas vacunas, se enfatizó mucho el "fenómeno de Koch" como una fuerte reacción para tener en cuenta en el diseño de estas. El concepto "aquellos que no recuerdan el pasado están condenados a repetirlo" fue repetido "ad nauseam" por el profesor

Stefan Kaufmann<sup>6</sup>. Kaufmann fue el máximo líder en vacunas contra la TB y fue Director del *Max-Planck-Institute for Infection Biology* ubicado precisamente en el campus de Charité, donde se localizaba el “edificio triangular” donde trabajaba Robert Koch. Su influencia fue extraordinaria hasta su jubilación.

Es por eso por lo que el temor al “fenómeno Koch” ha marcado el desarrollo de las vacunas contra la TB hasta el día de hoy. De hecho, nunca se contempló el uso de RUTI como vacuna terapéutica sin reducir previamente la concentración bacilar con quimioterapia, como se puede ver en la Figura 1, precisamente para evitarla.

Es por ello que los estudios recientes que demuestran la capacidad bactericida y la reducción de la infiltración con la administración de RUTI, en un modelo de tuberculosis activa en el ratón han promovido ensayos con RUTI en tuberculosis activa, tras una semana de quimioterapia (STRITUVAD, India, clinicaltrials.gov NCT04919239), que ha demostrado su buena tolerabilidad y ha promovido el estudio CONSTAN-ARG para demostrar la ca-

pacidad de acelerar la capacidad bactericida de la quimioterapia tras la inoculación de RUTI al inicio del tratamiento (clinicaltrials.gov NCT05455112).

## Bibliografía

1. Cardona PJ. Robert Koch was right. Towards a new interpretation of tuberculin therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(6):385-91.
2. Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity: 1891-1991. *Tubercle*. 1991;72:7-11.
3. Stanford J, Stanford C. Mycobacteria and their world. *Int J Mycobac*. 2012;3-12.
4. Cardona PJ, Llatjos R, Gordillo S, Diaz J, Viñado B, Ariza A, *et al*. Towards a “human-like” model of tuberculosis: intranasal inoculation of LPS induces intragranulomatous lung necrosis in mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol*. 2001;53:65-71.
5. Cardona PJ, Amat I. Origin and development of RUTI, a new therapeutic vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(1):25-32.
6. Kaufmann SHE. Introduction. Rational vaccine development against tuberculosis: “Those who don’t remember the past are condemned to repeat it”. *Microbes Infection*. 2005;7:897-98.