

MESA: Clínica y microbiología

Moderadores: **Cèlia Cols.** *Médico de Familia. CAP Masquefa. Masquefa. Barcelona.*
José A. Domínguez. *Microbiólogo. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.*

TB en ancianos, un problema en aumento

Eva M. Tabernero

Neumóloga. Hospital de Cruces. Bizkaia

Correspondencia:

Eva M. Tabernero

E-mail: e.tabernero.huguet@osakidetza.eus

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública mundial con casi 10 millones de afectados en el mundo. En los países desarrollados se ha conseguido un progresivo descenso en el número de enfermos y los casos se concentran ahora en poblaciones vulnerables. Además de los inmigrantes de países de alta endemia, se detectan dos nuevos perfiles de riesgo: los inmunosuprimidos y los ancianos.

En los países industrializados con baja incidencia de tuberculosis la población geriátrica ha aumentado significativamente en las últimas décadas (alcanzando una esperanza de vida en nuestro país de 85 años para mujeres y 79 para hombres en 2020) y se espera que aumente en el futuro. En España la tasa de incidencia en 2019 fue de 9.7 por 100.000 sin embargo en algunas regiones como Galicia o País Vasco la tasa en mayores de 65 años alcanzó de 20 a 29 por 100.000 habitantes.

La tuberculosis en ancianos supone un porcentaje creciente en muchos países de alta y baja endemia. Por ejemplo, en estudios en China la incidencia de TB en pacientes > de 75 años es de 2 a 6 veces mayor que la media y la tasa de notificación específica por edad es casi 100 veces mayor en > de 85 que en < de 15 años. En USA el riesgo de TB en ancianos es un 50% mayor que entre la población de 21 a 65 años.

La mayoría de la enfermedad tuberculosa en la población anciana se atribuye a la reactivación de la infección tuberculosa latente y los ancianos tienen la mayor tasa de esta ya que el ries-

go es acumulativo a lo largo de la vida, además en su juventud vivieron en un ambiente donde la enfermedad tuberculosa era mucho más prevalente que ahora. Con la edad el sistema inmune tiende a debilitarse, lo que conocemos como "inmunosenescencia" y existe un descenso progresivo de células T con deterioro de la inmunidad adaptativa T dependiente y de la actividad natural killer. El envejecimiento altera también la inmunidad innata afectando a macrófagos y células dendríticas.

Por último, las comorbilidades, más frecuentes en esta franja de edad (ej. diabetes), también contribuyen a aumentar el riesgo de progresión de infección a enfermedad en la población mayor.

Además del alto número de casos, el manejo de la tuberculosis en ancianos presenta varias dificultades en el diagnóstico y tratamiento que suponen todo un reto.

Reto de diagnóstico

Numerosos estudios muestran que la TB en los ancianos es menos expresiva que en los jóvenes con tos, astenia, anorexia y febrícula como principales síntomas y con menos frecuencia de fiebre alta y hemoptisis, estas diferencias parecen aumentar a mayor edad. Esta clínica inespecífica además puede ser enmascarada por las comorbilidades como EPOC o demencia, retrasando aún más el diagnóstico.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo con los datos del registro nacional del PII-TB de SEPAR en el que se

observan diferencias en la expresión clínica de la TB en pacientes ancianos, con mayor pérdida de peso como síntoma inicial y sobre todo con una radiología más inespecífica con menos cavitación y más radiografías normales.

Las formas diseminadas incluyendo las formas miliares son más frecuentes en los adultos mayores probablemente en relación con la disfunción inmunológica en esta población. En la misma línea en el estudio del PII-TB se detectó menor proporción de contactos recientes con caso de TB señalando la importancia de la reactivación de infección tuberculosa latente.

Esta clínica y radiología inespecífica provoca un retraso diagnóstico de hasta 3-4 meses como se observa en cohortes de UK y nuestro país. Este retraso diagnóstico largo pueden tener consecuencias fatales y explicar en parte las altas tasas de mortalidad por tuberculosis en esta población donde no es raro encontrar diagnósticos postmortem.

Respecto al diagnóstico de la infección tuberculosa en >65 años sabemos que la positividad de la PPD por la propia inmunosenescencia desciende y de hecho su negatividad se asocia a mayor mortalidad por todas las causas, los IGRAs tienen mayor utilidad en esta población.

Reto de tratamiento

La tasa de éxito de tratamiento en la población anciana es menor que en jóvenes (un 79% vs 88%) según el estudio del registro español, con una alta mortalidad durante el tratamiento, 16% por todas las causas y 5,3% debido a la propia tuberculosis. Estos datos se repiten en otros países con una mortalidad de hasta el 20% en \geq de 80 años.

En los ancianos la tasa de toxicidad es alta, especialmente hepática, con un 6-20% de toxicidad grave. Las comorbilidades y la polimedición aumentan el riesgo de interacciones y efectos adversos.

Existe cierta controversia en el tratamiento indicado en esta población, especialmente en el uso de pirazinamida. Según la mayoría de las guías el tratamiento sería similar al de la población general, sin embargo, la guía ATS-CDC de 2016 considera la utilización de regímenes sin pirazinamida con etambutol 9 meses en pacientes >75 años sin enfermedad extensa, especialmente teniendo en cuenta la baja tasa de resistencias en la población anciana. Dos estudios recientes no han encontrado diferencias en la hepatotoxicidad en tratamientos en ancianos con y sin pirazinamida aunque sí mayores efectos adversos gastrointestinales.

En cualquier caso, el tratamiento en esta población debe ser cuidadosamente ajustado al peso y con una monitorización muy estrecha de posibles efectos adversos.

En el registro español, la mortalidad por tuberculosis en mayores de 75 años se asoció al uso de tratamientos alternativos, no acordes a las guías, que fue mayor que en la población joven (5% vs 2%). En el análisis multivariante la mortalidad por TB se asoció significativamente también al bajo peso y la mayor edad. Otros factores conocidos asociados al fracaso de tratamiento en esta población son el tabaquismo activo y la baciloscopia positiva al diagnóstico.

Hay que destacar que una importante proporción de ancianos precisa hospitalización (36% vs 26% en el estudio español), probablemente por mayor severidad, dificultad diagnóstica, falta de soporte social o problemas con la medicación (incapacidad para la ingesta oral o efectos adversos) lo que supone un considerable aumento del coste.

Retos del futuro

A medida que aumenta la esperanza de vida, también en los países con una carga de tuberculosis media y alta, la eliminación de la tuberculosis requerirá dar prioridad a las medidas de control de la tuberculosis entre las personas mayores, con enfoques innovadores para diagnóstico la infección de tuberculosis, con nuevos marcadores de progresión de infección tuberculosa la enfermedad (actualmente en estudio) que puedan ayudar a seleccionar a que ancianos administrar tratamiento de infección tuberculosa y con búsqueda de nuevas estrategias que puedan estimular la inmunidad (en la actualidad existen ensayos clínicos en marcha para investigar la utilidad de la BGC con este objetivo).

Serán necesarias campañas para aumentar la sospecha de TB en esta población e identificar subgrupos de población anciana en los que un screening podría estar indicado. Existen estudios en el sudeste asiático en zonas de alta endemia que apoyan la costo-eficacia de estudios de *screening* de TB previo a ingreso en residencias.

En conclusión, la tuberculosis en los pacientes de edad avanzada supone un reto para el futuro por su clínica más inespecífica y mayor mortalidad. Aumentar la sospecha diagnóstica en esta población es fundamental para minimizar el retraso diagnóstico especialmente en pacientes en instituciones con riesgo de diseminación.

A pesar de una mayor toxicidad en los pacientes de edad avanzada deberían utilizarse regímenes similares a los jóvenes, con una vigilancia más estrecha y un correcto manejo de las comorbilidades y polimedición para minimizar los efectos adversos.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng> [accessed 14 June 2021].
- Li SJ, Li YF, Song WM, Zhang QY, Liu SQ, Xu TT, *et al.* Population aging and trends of pulmonary tuberculosis incidence in the elderly. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05994-z>
- Cheng J, Sun YN, Zhang CY, Yu YL, Tang LH, Peng H, *et al.* Incidence and risk factors of tuberculosis among the elderly population in China: a prospective cohort study. *Infect Dis Poverty.* 2020 Jan 31;9(1):13. doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0614-9>.
- Yew, WW, Yoshiyama, T, Leung, CC, Chan, DP. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people. *Respirology.* 2018;23:567-75. <https://doi.org/10.1111/resp.13303>
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(7):e147–e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- Taberner E, Rodrigo T, Garros J, Altube L, Garay E, Medina JF, *et al.* TB in the elderly: clinical features and outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(9):842-9. doi: 10.5588/ijtld.22.0010.

Nuevos compuestos antimicolata a partir de fármacos conocidos

Irene Serrano¹, Marina Pedrola², Narcís Juanola², Ouldouz Ghashghaei², Guadalupe Jiménez-Galisteo¹, Francisco Palacios³, Miguel Viñas¹, Concepción Alonso³, Carme Masdeu³, Rodolfo Lavilla²

¹Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Laboratorio de Química Médica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. ³Departamento de Química Orgánica I. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Leioa. Bizkaia.

Correspondencia:
Miguel Viñas
E-mail: mvinyas@ub.edu

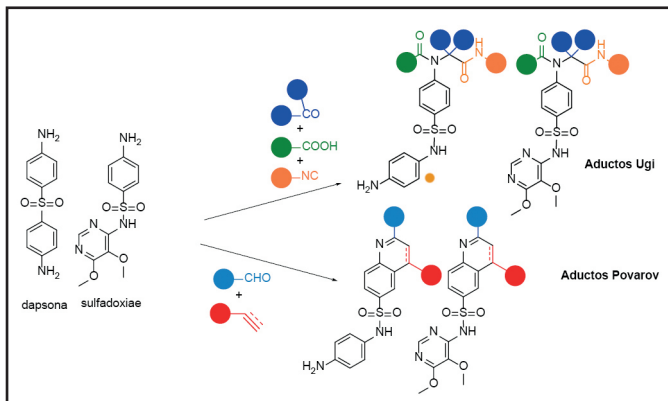
En el contexto del desarrollo de antibióticos, es motivo de ocupación/preocupación la generación de nuevos productos activos sobre micobacterias. Las patologías que ocasionan estas bacterias van en aumento, así como su gravedad. Representando un alto número de víctimas, mal control epidemiológico y finalmente altos costos para los sistemas de salud. Algunos fármacos utilizados para las indicaciones, aunque útiles, están lastrados por potencia limitada, resistencia, efectos secundarios etc. Claramente, necesitamos más agentes quimioterapéuticos en el arsenal de fármacos para estas indicaciones. Planeamos desarrollar una serie de derivados de Trimetoprim (TMP) a través de unas reacciones Multicomponente (MCRs) de tipo *Groebke-Blackburn-Bienaymé* (GBBR) mediante la interacción del fármaco original (TMP) con una variedad de aldehídos e isonitrilos, y analizar los aductos de las MCR resultantes como nuevos antibióticos. Determinando su potencia y eficiencia, considerando también su impacto potencial sobre las bacterias resistentes a los antibióticos¹. Siguiendo esta línea de trabajo, abordamos

la modificación de dos antibióticos (sulfadoxina y dapsona), utilizando la misma metodología basada en MCRs. En este caso, implementamos MCRs de tipo Povarov² y Ugi para obtener los nuevos derivados (Figura 1). Es interesante resaltar que en estas transformaciones se incrementa de manera notable la lipofilia de los aductos generados respecto al fármaco original.

La resistencia intrínseca a los antibióticos en *Mycolata* está directamente relacionada con la presencia de ácidos micólicos en sus paredes³. Todas las moléculas inicialmente puras en estado sólido se solubilizaron antes de los experimentos: primero, se disolvieron en DMSO puro a una concentración de 250 mg/mL para preparar un primer *stock* a partir del cual se realizaron diluciones seriadas en agua destilada 1:10 (molécula: H₂O; v/v) para experimentos de susceptibilidad. Se desarrollaron ensayos en placa, determinación MIC, curvas de crecimiento y curvas de muerte bacteriana.

Gordonia jacobaea fue aislada en España por el grupo del Prof. Tomás G. Villa en el año 2000. Posteriormente su genoma

Figura 1. MCRs sobre sulfadoxina y dapsona para obtener nuevos compuestos antibióticos.



fue secuenciado y anotado por nuestro grupo y sus proteínas formando canales a través de los ácidos micólicos a nivel investigado también por nuestro grupo⁴. Según los resultados, la especie más cercana es *Gordonia sputi*. Recientemente, se ha demostrado su capacidad patógena. Sus ácidos micólicos son cortos (de 22 a 38 átomos de Carbono).

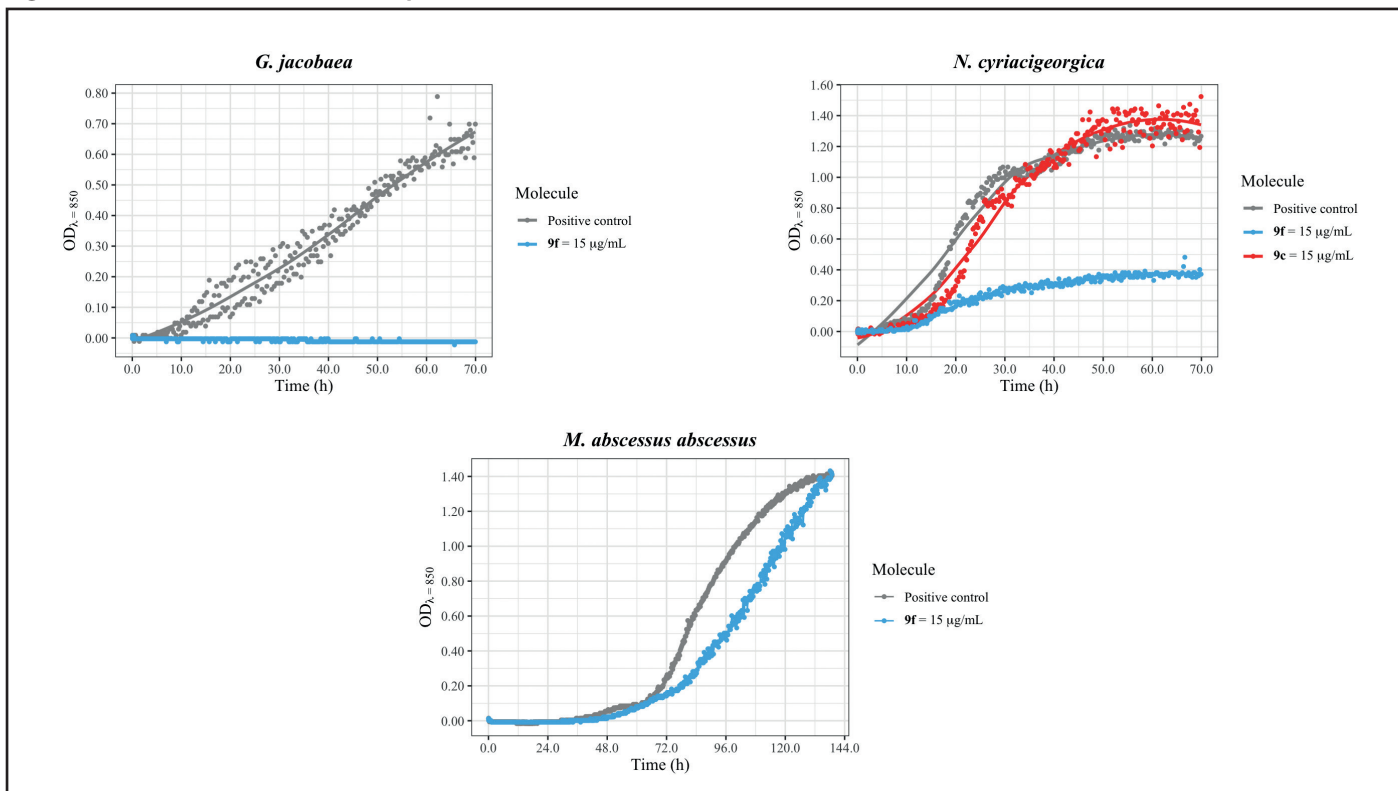
Nocardia cyriacigeorgica es una bacteria incluida en el grupo *mycolata* que alberga ácidos micólicos de longitud media. Previamente incluida en el complejo *N. asteroides*, recientemente

fue diferenciada como especie propia gracias a las pruebas moleculares. La bacteria es el agente etiológico de la nocardiosis. Esta infección evoluciona con frecuencia a infecciones pulmonares graves y severas. Esto es particularmente preocupante en individuos inmunocomprometidos. Sus ácidos micólicos son de tamaño mediano (de 30 a 54 átomos de carbono)⁵.

Mycobacterium abscessus abscessus pertenece al complejo *M. abscessus*, una NTM y una micobacteria de crecimiento rápido. Esta bacteria se encuentra principalmente en fuentes ambientales relacionadas con el agua como piscinas y tanques de agua, aunque se puede encontrar en otros lugares como ganado, agua de mar y dispositivos médicos; por lo que la exposición a esta bacteria es muy común lo que la convierte en el principal agente etiológico de infecciones pulmonares causadas por MNT de rápido crecimiento. La resistencia intrínseca y adquirida a los agentes antimicobacterianos convencionales se ha asociado con esta cepa. Sus ácidos micólicos son largos (de 46 a 58 átomos de carbono)⁴.

Además de los ácidos micólicos, la pared celular de *mycolata* también puede contener lípidos libres, como dimicolatos de trehalosa, glicosil monomicolatos y peptidolípidos. Tanto los lípidos libres como los genuinos ácidos micólicos están dispuestos perpendicularmente a la superficie celular formando un folíolo

Figura 2. Curvas de crecimiento en presencia de las moléculas estudiadas.



similar a una membrana. Se ha señalado que la presencia de ácidos micólicos en la superficie de este grupo de residuos de bacterias plantea dificultades en la entrada de antibióticos y es, en consecuencia, una de las características subyacentes intrínsecas resistencia antimicrobiana. La penetración de antibióticos en *mycolata* depende estrictamente del paso de las moléculas a través de proteínas denominadas porinas que tienen la misma función de las porinas de los Gram negativos, si bien aquí la capa que deben atravesar es la capa de ácidos micólicos y otros lípidos, que no es en sentido estricto una membrana, pero se comporta como tal⁶.

Hemos explorado la capacidad antimicrobiana de estas moléculas, y en particular una de ellas (AT-093) sobre tres micolatas, una perteneciente al grupo de los ácidos micólicos cortos (*G. jacobaea*); uno del grupo de longitud media (*N. cyriacigeorgica*) y uno que alberga ácidos micólicos largos (*M. abscessus*). En la Figura 2 se muestran algunas curvas de crecimiento de las tres cepas bacterianas ensayadas en presencia de algunas de las moléculas estudiadas.

El abordaje experimental seguido permite orientar a los químicos y explorar nuevas estrategias y compuestos que sean

capaces de atravesar las capas hidrofóbicas de las superficies de las *mycolata*. Nuevas modificaciones leves de estos productos deberían abrir nuevas perspectivas para el tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias.

Bibliografía

1. Pedrola M, Jorba M, Jardas E, Jordi F, Ghashghaei O, Viñas M, *et al*. Multicomponent Reactions Upon the Known Drug Trimethoprim as a Source of Novel Antimicrobial Agents. *Frontiers in Chemistry* 2019;7. doi:10.3389/FCHEM.2019.00475/BIBTEX.
2. Ghashghaei O, Masdeu C, Alonso C, Palacios F, Lavilla R. Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discov Today Technol*. 2018;29:71-9
3. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem*. 1995;64(1):29-63.
4. Jiménez-Galisteo G, Fusté E, Muñoz E, Vinuesa T, Villa TG, Benz R, *et al*. Identification and characterization of a cell wall porin from *Gordonia jacobaea*. *J Gen Appl Microbiol*. 2017;63(5):266-73
5. Rieß FG, Lichtinger T, Yassin AF, Schaal KP, Benz R. The cell wall porin of the gram-positive bacterium *Nocardia asteroides* forms cation-selective channels that exhibit asymmetric voltage dependence. *Archives of Microbiology*. 1999;171(3):173-82.
6. Nikaido H, Jarlier V. Permeability of the mycobacterial cell wall. *Res Microbiol*. 1991;142(4):437-43.

Utilidad de la proteína C reactiva como predictor de respuesta clínica y microbiológica en pacientes con tuberculosis pulmonar

María Ramírez-Hidalgo¹, Javier Trujillano-Cabello², Adrià Espluges-Vidal³, Mercé Reñé-Reñé⁴, Miguel Santín⁵, Adrián Sánchez-Montalvá⁶, Albert Bernet-Sánchez⁷, Laura Gros-Navés⁸, Miquel Falguera¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ³Servicio de Radiología. Hospital Regional de Vinaròs. Vinaròs. ⁴Servicio de Radiología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad Autónoma de Barcelona. ⁶Unidad de Enfermedades Infecciosas. Unidad de Salud Internacional y Tuberculosis, Hospital Universitario de Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. Grupo de Estudio en Infecciones por Micobacterias (GEIM, Micobacteria Infections Study Group) from Spanish Society of Infection diseases and Clinical Microbiology. Programa de Salut Internacional del Institut Català de la Salut (PROSICS). ⁷Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁸Atención Primaria. ABS Lleida Rural Nord. Gestió de Serveis Sanitaris. Hospital Universitari de Santa Maria. Lleida

Correspondencia:

María Ramírez-Hidalgo

E-mail: mframirez.lleida.ics@gencat.cat

Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un parámetro analítico frecuentemente utilizado como marcador de respuesta inflamatoria sistémica tanto en enfermedades agudas como crónicas, sean de causa infecciosa o no. La tuberculosis pulmonar (TBP) pro-

duce una respuesta inflamatoria en el parénquima pulmonar produciendo un aumento de los niveles de PCR, sin embargo, desconocemos la utilidad práctica de dicha asociación.

Varios estudios evaluaron la utilidad de la PCR en la TBP. Algunos autores han asociado una PCR elevada a marcador de

mala evolución clínica¹ o a predictor de conversión retardada del cultivo de esputo². Este último factor sugeriría la persistencia de contagiosidad y podría manifestar un mal cumplimiento o un fracaso terapéutico³.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar si la PCR sérica presenta utilidad clínica en el control y/o el pronóstico de los pacientes con TBP.

Material y métodos

Estudio observacional y retrospectivo realizado en las Unidades de Tuberculosis de 3 Hospitales Universitarios de Catalunya, España (Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Universitari de Bellvitge y Hospital Universitari Vall d'Hebrón en Barcelona), sobre pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y cultivo de esputo positivo desde enero de 2010 a diciembre de 2014. Se incluyeron pacientes con TBP bacilífera, con determinación de los niveles de PCR sérica al inicio del tratamiento y 4 semanas después. Fueron excluidos del estudio pacientes con VIH, infección por micobacterias atípicas o pacientes con pérdida de seguimiento.

Se han analizado variables clínicas, analíticas, radiológicas y microbiológicas y su correlación con los valores de PCR sérica. Se dividió la muestra según el resultado de la PCR según fuera su valor mayor o menor o igual a 50 mg/L, punto de corte establecido teniendo en cuenta tanto la mediana de la muestra (46.9 mg/L, rango intercuartílico 17.5-95) así como el valor aproximado de la PCR que en algunos estudios se ha reflejado como marcador de respuesta inflamatoria elevada, aunque no fuera ésta el objetivo principal de la investigación^{1,2,4,5}. Las variables en ambos grupos se compararon utilizando el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas y el test de Mann-Whitney para las variables continuas. El valor de p considerado estadísticamente significativo fue <0.05. Mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, se comparó la capacidad discriminativa de la concentración de PCR con la positividad del cultivo de esputo.

Resultados

Se han incluido en el estudio 144 pacientes con TBP y baciloscopia de esputo positiva. Tenían una media de edad de 43 años (rango intercuartílico, 26-59 años), con un predominio de pacientes del sexo masculino (74%) y más de la mitad eran fumadores activos (61%). Los síntomas más frecuentes fueron tos (94%), expectoración purulenta (74%) y pérdida de peso (69%).

Todos los pacientes recibieron un tratamiento inicial estándar de 4 fármacos y debido a resistencias o intolerancias un 6.2% requirió la sustitución de uno o más de los fármacos por

tratamientos alternativos. Un 2% de los bacilos aislados eran resistentes a la isoniazida y 3.5% eran multirresistentes. Después de 4 semanas de tratamiento, el 33% de los pacientes continuaban presentando un cultivo de esputo positivo y después de 8 semanas, el 8% continuaban con dicha positividad.

Tal y como se puede objetivar en la Tabla 1, se halló una asociación entre un valor inicial de PCR superior a 50mg/dL y la extensión de la enfermedad a su inicio y la posterior persistencia de cultivos positivos a las 4 semanas (p=0.014). Un valor de PCR superior a 50mg/dL a las 4 semanas, se asoció con la persistencia de manifestaciones clínicas sugestivas de TBP activa y cultivo positivo a las 4 (p=0.012) y a las 8 semanas (p<0,001).

Tabla 1. Características clínicas, microbiológicas, radiológicas y analíticas en la primera consulta. Según niveles de PCR con punto de corte en 50 mg/dl (N=144).

	PCR ≤ 50 N = 75	PCR > 50 N = 69	p
Clínica			
Tos	93,3	95,7	0,544
Fiebre	49,3	69,6	0,014
Expectoración	68,0	79,7	0,111
Dolor torácico	33,3	29,0	0,574
Hemoptisis	22,7	13,2	0,144
Pérdida de peso	65,7	81,8	0,033
Microbiología			
BK positiva	70,7	89,9	0,004
Cultivo positivo	25,3	44,9	0,014
Grados BK			0,029
Negativo	29,3	11,6	
Escasos	12,0	8,7	
Algunos	38,7	59,4	
Abundantes	20,0	20,3	
Radiología			
Cavitación	54,7	72,5	0,027
Patrón alveolar	76,8	84,1	0,291
Derrame pleural	12,0	21,7	0,117
Patrón miliar	13,3	30,4	0,013
Número lóbulos			<0,001
Ninguno	8,0	0,0	
1 lóbulo	48,0	23,2	
2 lóbulos	25,3	17,4	
> 2 lóbulos	18,7	59,4	<0,001
Index ^a	60 (20-60)	90 (60-100)	<0,001
Analítica			
Hemoglobina	13,2 (12,1-14,1)	12,2 (11,1-13,1)	<0,001
Leucocitos	8,4 (6,7-10,2)	10,7 (8,0-12,5)	<0,001
Neutrófilos	5,3 (3,8-7,0)	7,8 (6,5-9,5)	<0,001
Linfocitos	2,1 (1,4-2,6)	1,6 (1,2-2,0)	<0,001
RNL	2,6 (1,8-3,5)	5,3 (3,4-6,9)	<0,001

Datos como porcentaje. (a): mediana (intervalo intercuartil). (p) calculada con test de chi-cuadrado o test de Mann-Whitney. BK: Baciloscopia; RNL: Ratio Neutrófilo/Linfocito.

Conclusión

Concluimos que la PCR sérica podría comportarse como un parámetro analítico útil en la valoración inicial de la gravedad de los pacientes con TBP y que la PCR al inicio y al control posterior, a las 4 semanas, podría comportarse como un buen predictor de persistencia de positividad de la baciloscopia y del cultivo de esputo, lo cual puede facilitar la toma de decisiones en relación al período de aislamiento de los pacientes y resultar útil para mejorar el control y la prevención de la enfermedad. Valores de PCR sérica superiores a 50 mg/L podrían obligar a una monitorización más estrecha de los pacientes con TBP.

Bibliografía

1. Huang CT, Lee LN, Ho CC, Shu CC, Ruan SY, Tsai YJ, *et al.* High serum levels of procalcitonin and soluble TREM-1 correlated with poor prognosis in pulmonary tuberculosis. *J Infect.* 2014;68(5):440–7.
2. Komiya K, Goto A, Kan T, Honjo K, Uchida S, Takikawa S, *et al.* A high C-reactive protein level and poor performance status are associated with delayed sputum conversion in elderly patients with pulmonary tuberculosis in Japan. *Clin Respir J.* 2020;14(3):291–8.
3. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustomjee R, Migliori GB, *et al.* Review Tuberculosis-advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers [Internet]. 2016;16. Disponible en: www.thelancet.com/infection
4. Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood J, Lynard O, Toolan M, *et al.* Variation in C - reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 10;16(1).
5. Soedarsono S, Subiantoro MC. Changes of CRP serum levels in pulmonary TB patients with AFB smear-positive sputum before and two months after receiving anti-tuberculosis drug treatment. *Indian J Tuberc.* 2019 Jan 1;66(1):134–8.

Cellular markers and their utility in TB management and treatment monitoring

Irene Latorre

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Irene Latorre

E-mail: ilatorre@igtp.cat

The characterization of the host immune response is essential for understanding tuberculosis (TB) immunopathology and for identifying the different phases inside the immune spectrum that encompasses latency to active disease progression¹. Current tools for detection of latent TB infection (LTBI) are those identifying the immunological state of the host, being the TST and the interferon-gamma release assays (IGRAs) the ones available for using them in diagnosis. Both assays detect sensitization to *Mycobacterium tuberculosis*; however, it is still a challenge to have a test or potential biomarkers for managing the infection and disease. In this sense, it is highly relevant to focus on identifying infected individuals who are at higher risk of developing the disease, or monitoring the efficacy of treatment, having this latter high importance for shortening treatment duration. Furthermore, since *M. tuberculosis* is contained in local tissues, it is also important to investigate the immune response which is mediated at the site of infection. It is known that some cell subsets are specifically

lung-localized, being not represented systemically^{2,3}. Therefore, it is important to characterize local bacilli's immune response to understand the biological basis of the disease; provide a rationale for novel therapies or vaccine regimens; and identification of protective T-cell responses.

The immunological characterization through flow cytometry of different cell markers has opened the possibility of considering them as tools for a rapid diagnosis and disease management. As an example, the expression of several activation/maturation markers on T-cells have been proposed to be related with latency/disease status and outcome⁴⁻⁶. The measurement of these markers requires further evaluation in the context of TB management, and for assessing their potential as biomarkers for monitoring anti-TB therapy efficacy^{7,8}.

Our study is focused on the expression of CD27, CD38, HLA-DR, and Ki-67 activation/maturation markers in *M. tuberculosis*-specific T-cells for evaluating their performance characterizing

latency, active disease, and anti-TB treatment efficacy in cured patients. The expression of the markers was analyzed in CD4+ T-cells producing IFN- γ and/or TNF- α cytokines after PPD or ESAT-6/CFP-10 stimulation. Briefly, the expression of CD27-, CD38+, HLA-DR+ and Ki-67+ markers were significantly increased in active TB when compared with latency (after PPD and/or ESAT-6/CFP-10 stimulation). ROC curve analyses were done to determine the clinical performance of selected T-cell markers, having Ki-67 the best discriminative capacity. Moreover, another objective of this research was to assess the utility of measuring these T-cell markers after treatment completion. Briefly, although there was an inter-individual variation on marker's expression, CD38 and Ki-67 markers changed in those patients who ended treatment. Additionally, high dimensional multiparametric analyses using the flow cytometry data were performed, revealing an increase in CD27 and a decrease in HLA-DR cell clusters within *M. tuberculosis*-specific populations after the end of treatment⁹.

Altogether, these data confirm that the studied markers measured on specific T-cells have a differential expression according to latency/disease status, and end of treatment. Further studies are in the pipeline for assessing the expression changes in these markers during the follow-up of both anti-TB treatment and chemoprophylaxis, as well as investigations directed at the local response immune phenotyping using experimental mice models and different vaccination approaches.

Bibliography

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, *et al.* Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
2. Ogongo P, Porterfield JZ, Leslie A. Lung Tissue Resident Memory T-Cells in the Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol.* 2019;10:992. doi: 10.3389/fimmu.2019.00992.
3. Yang Q, Zhang M, Chen Q, Chen W, Wei C, Qiao K, *et al.* Cutting Edge: Characterization of Human Tissue-Resident Memory T Cells at Different Infection Sites in Patients with Tuberculosis. *J Immunol.* 2020;204(9):2331-6. doi: 10.4049/jimmunol.1901326.
4. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, Bauer A, Chachage M, Ntinginya NE, *et al.* Assessment of the novel T-cell activation marker- tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: A prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:931-8. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70884-9.
5. Latorre I, Fernández-Sanmartín MA, Muriel-Moreno B, Villar-Hernández R, Vila S, De Souza-Galvão ML, *et al.* Study of CD27 and CCR4 markers on specific CD4+ T-cells as immune tools for active and latent tuberculosis management. *Front Immunol.* 2019;9:3094. doi: 10.3389/fimmu.2018.03094.
6. Silveira-Mattos PS, Barreto-Duarte B, Vasconcelos B, Fukutani KF, Vinhaes CL, Oliveira-De-Souza D, *et al.* Differential expression of activation markers by Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+T cell distinguishes extrapulmonary from pulmonary tuberculosis and latent infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1905-11. doi: 10.1093/cid/ciz1070.
7. Hiza H, Hella J, Arbués A, Magani B, Sasamalo M, Gagneux S, *et al.* Case-control diagnostic accuracy study of a non-sputum CD38-based TAM-TB test from a single milliliter of blood. *Sci Rep.* 2021;11:13190. doi: 10.1038/s41598-021-92596-z.
8. Vickers MA, Darboe F, Muefong CN, Mbayo G, Barry A, Gindeh A, *et al.* Monitoring anti-tuberculosis treatment response using analysis of whole blood Mycobacterium tuberculosis specific T cell activation and functional markers. *Front Immunol.* 2020;11:572620. doi: 10.3389/fimmu.2020.572620.
9. Díaz-Fernández S, Villar-Hernández R, Stojanovic Z, Fernández M, De Souza Galvão ML, Tolosa G, *et al.* Study of CD27, CD38, HLA-DR and Ki-67 immune profiles for the characterization of active tuberculosis, latent infection and end of treatment. *Front Microbiol.* 2022;13:885312. doi: 10.3389/fmicb.2022.885312.