

Dia Mundial de la Tuberculosis

UNITE TO
→ END
TB

/ Barcelona, 22 de març de 2023

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



WORLD TB DAY 2023

YES! WE CAN END TB

#YesWeCanEndTB #WorldTBDay #EndTB

Stop TB Partnership hosted by UNOPS



Programa

09,00-10,00 h

Moderadors:

TAULA: TESIS DOCTORALS PREMIADES A LA CONVOCATÒRIA fuiTB 2022

Cristina Vilaplana. *Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

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

Presentacions:

Descifrando el rol de la inmunidad innata en el modelo tuberculosis en *Drosophila melanogaster*.

Marta Arch. *Unitat de Tuberculosi Experimental, Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Caracterització, prevenció i control de la tuberculosi en poblacions vulnerables a Catalunya.

Silvia Brugueras. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

10,00-10,30 h

Café

10,30-12,30 h

Moderadors:

TAULA: PROJECTES EN CURS

Josep M. Miró. *Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.*

Mª Luiza de Souza. *Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

Presentacions:

Proyecto de seguimiento de los pacientes con TB resistente a rifampicina en España.

Presentación y datos preliminares.

José María García-García. *Miembro del Programa Integrado de Investigación en tuberculosis (PII-TB) de SEPAR. Asturias.*

El model de tuberculosi en *Drosophila melanogaster*, una nova eina per entendre la infecció latent.

Maria Vidal. *Estudiant de doctorat. Servei de Microbiologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Mejoras en la atención integral centrada en el paciente en Serveis Clínics los últimos 30 años.

Xavier Casas. *Serveis Clínics. Barcelona.*

La situación del proyecto INTENSE-TBM en África.

Juan Ambrosioni. *Unitat VIH. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.*

Eva Ariza. *Unitat VIH. Servei de Malalties Infeccioses. Fundació de Recerca Clínic. Barcelona.*

12,30-14,45 h

Moderadors:

TAULA: LA TB EN L'ARQUITECTURA I EN LES ARTS

Àngels Orcau. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Pere J. Cardona. *Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Presentacions:

El legado artístico de los sanatorios antituberculosos.

Miquel Falguera. *Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Professor Titular de Malalties Infeccioses. Facultat de Medicina, Universitat de Lleida.*

Art against tuberculosis.

Paulina Siniatkina. *Artist and activist, TBpeople.*

La TB en el cine: más de cien años compartiendo emociones.

Javier García Pérez. *Unidad de TB. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

MESA I: TESIS DOCTORALES PREMIADAS EN LA CONVOCATORIA fuiTB 2022

Moderadores: **Cristina Vilaplana.** *Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Joan A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Descifrando el rol de la inmunidad innata en el modelo tuberculosis en *Drosophila melanogaster*

Marta Arch

Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:

Marta Arch

E-mail: marta.arch.sisquella@gmail.com

Actualmente, se estima que una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Aun así, solo un pequeño porcentaje desarrollará la enfermedad activa. Se ha demostrado que esta progresión está relacionada con una infiltración masiva de neutrófilos en las lesiones infectadas por Mtb y la posterior inducción de una respuesta inmune de tipo Th17. Estudios anteriores de esta Unidad han demostrado que la inducción de células T reguladoras (Tregs) mediante la administración oral repetida de una dosis baja de *Mycobacterium manresensis* inactivado por calor (khMm) tiene la capacidad de reducir este proceso inflamatorio. A pesar de ello, se desconocen los mecanismos innatos capaces de inducir la respuesta neutrofilica inicial en algunos individuos infectados y en otros no.

La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* es un modelo animal que ha sido ampliamente utilizado para comprender los principios fundamentales de la genética y la biología regenerativa, así como el estudio de diversas enfermedades humanas y nuevos fármacos durante más de un siglo. La similitud de este modelo con organismos superiores en las vías y reguladores transcripcionales cruciales para el desarrollo, el metabolismo y la inmunidad, junto con el creciente interés por buscar nuevos modelos animales que ayuden a reducir, perfeccionar y sustituir los actuales modelos de mamíferos, hacen de *D. melanogaster* un gran candidato por el estudio de las enfermedades infecciosas, incluyendo las causadas por micobacterias. La caracterización

de la respuesta inmune innata desencadenada por infecciones micobacterianas en *D. melanogaster* ha demostrado ser específica para cada especie y estar muy vinculada al estado metabólico del huésped, mostrando que un incremento metabólico ayuda a la eliminación de micobacterias inocuas, mientras que los patógenos son capaces de atenuar la respuesta. Además, tanto el sexo como el estado reproductivo del huésped también tienen un gran impacto en la regulación de la respuesta inmune contra la infección por la micobacteria patogénica *Mycobacterium marinum*. La evaluación del efecto protector de la administración por vía oral de hkMm en ambos sexos, ha demostrado la inducción de una respuesta inmune innata inespecífica que protege las moscas ante la infección por otras bacterias patogénicas.

Finalmente, se ha estudiado la capacidad de adaptación evolutiva de la respuesta inmune innata de *D. melanogaster* en moscas expuestas a la infección por *M. marinum* y/o a la administración oral de hkMm durante 10 generaciones, revelando que ambos estímulos son capaces de inducir tolerancia en el huésped frente a nuevas infecciones con *M. marinum*, nuevamente revelando la existencia de un dimorfismo sexual en los mecanismos de adaptación. Posteriores estudios han mostrado que la coevolución huésped-patógeno reduce la virulencia del patógeno sin afectar a la supervivencia del huésped, mientras que la adición del tratamiento oral con hkMm a la ecuación mejora la respuesta del huésped.

Caracterització, prevenció i control de la tuberculosi en poblacions vulnerables a Catalunya

Sílvia Brugueras Torrella

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondència:

Sílvia Brugueras

E-mail: silviabruquerastorrella@gmail.com

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa transmissible, curable i prevenible que segueix sent un problema de salut pública mundial. Tant a Catalunya com a Barcelona, tot i que les incidències de TB es mantenen amb tendència a la baixa, augmenta la complexitat dels casos. La TB afecta de manera desproporcionada a poblacions vulnerables com persones immigrants de països de baixa renda i alta endèmia de TB o persones en risc d'exclusió social com persones sense llar. Molts col·lectius vulnerables tenen problemes d'adherència al tractament, presenten més complicacions i tenen un pitjor resultat del tractament. L'objectiu és conèixer les característiques, la incidència i l'evolució de la TB en algunes de les poblacions vulnerables més rellevants i les estratègies per a la seva prevenció i control en una àrea en transició cap a una baixa incidència com Catalunya i Barcelona.

Els contactes de persones amb TB pulmonar bacil·lífera amb infecció latent tenen un risc 17 vegades major de desenvolupar TB que la resta de la població, i aquest és 10 vegades major en aquells que no completen el tractament. Haver nascut fora d'Espanya és un factor de risc per no completar el tractament.

Les persones que han tingut un episodi de TB anterior ingressats a Serveis Clínics tenen un risc entre 17 i 36 vegades major de tornar a desenvolupar la malaltia que la resta de la població, sobretot si són de més edat i si van tenir resistència a algun fàrmac antituberculós al primer episodi.

Els menors de 2 anys presenten formes més severes de TB i més complicacions. Aquestes estan associades a la taquipnea al

moment del diagnòstic i a la TB meníngia i extrapulmonar o mixta.

La població immigrant té un major risc de TB que la resta de la població i acumula més factors de risc socioeconòmics. També presenten més incidents que comprometen el compliment del tractament i requereixen un major nombre d'intervencions per promoure l'adherència.

La població immigrant no documentada té una major incidència de malalties infeccioses com la TB i una menor prevalença de malalties cròniques. L'exclusió d'aquest col·lectiu de l'assistència sanitària pública i gratuïta posaria en risc el control de la TB.

Les persones sense llar tenen un elevat risc de desenvolupar TB. Acumulen més factors de risc, presenten formes més severes de la TB, tenen pitjors resultats del tractament i es realitzen menys estudis de contactes.

Cada programa de prevenció de la TB a cada territori ha de conèixer el perfil dels col·lectius més vulnerables a desenvolupar TB i prioritzar sobre aquests les mesures de prevenció i control de la malaltia. És essencial disposar d'un sistema sanitari universal i gratuït per a cobrir el diagnòstic, tractament i seguiment de casos i contactes tant de persones nascudes a Espanya com a l'estranger. Cal detectar la malaltia de manera precoç per evitar futures complicacions i la seva transmissió a la comunitat. Finalment, cal abordar els determinants socials de la TB per evitar factors de risc que porten a la infecció i desenvolupament de la malaltia.

MESA II: PROYECTOS EN CURSO

Moderadores: **Josep M. Miró.** Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.
M^a Luiza de Souza. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.

Proyecto de seguimiento de los pacientes con TB resistente a rifampicina en España. Presentación y datos preliminares

José María García-García

Miembro del Programa Integrado de Investigación en tuberculosis (PII-TB) de SEPAR. Asturias.

Correspondencia:

José María García-García

E-mail: josemariagarcia@separ.es

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg* 2023;21(1):15-19.

El model de tuberculosi en *Drosophila melanogaster*, una nova eina per entendre la infecció latent

Maria Vidal^{1,4}, Pablo Soldevilla^{1,5}, Marta Arch^{1,4}, Esther Fuentes^{1,2,4}, Jorge Díaz⁴, Pere-Joan Cardona^{1,5}

¹Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. ²Servei de Microbiologia, LCMN. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ³Departament de Genètica i Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB). ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

Correspondencia:

Maria Vidal

E-mail: mvidal@igtp.cat

Introducció i objectius

S'estima que una quarta part de la població mundial està infectada per *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) en forma d'infecció

tuberculosa latent (ITBL), amb un 5-15% de risc de progressió a tuberculosi activa (TBA)¹. La ITBL es caracteritza per la persistència de bacils de Mtb dorments, això condiciona el seu tractament ja que

la seva baixa activitat metabòlica els fa invulnerables a la majoria de tots els fàrmacs existents. Aquesta població bacil·lar també està present en els pacients amb TBA, fet que implica l'administració de tractaments complexos, de llarga durada i amb baixa adherència, i que afavoreix l'aparició de resistències a antibiòtics². Per això, la cerca de noves estratègies terapèutiques contra els bacils dorments és essencial per controlar la TB. *Drosophila melanogaster* es considera un bon model d'experimentació animal per estudiar les interaccions hoste-patogen i avaluar l'eficàcia terapèutica d'una gran varietat de compostos; a més, compleix el que dictamina l'estratègia de les 3R sobre l'ús d'animals en experimentació³. Al camp dels micobacteris, l'eficàcia de diferents tractaments ja s'ha demostrat en aquest model per a les infeccions de *Mycobacterium marinum* i *Mycobacterium abscessus*^{4,5}. No obstant, fins ara no s'ha generat cap model d'infecció Mtb a *D. melanogaster*. El principal rept per a l'establiment d'aquest model són les temperatures de creixement òptimes de les dues espècies (25°C per a l'animal i 37°C per al patogen). La nostra hipòtesi és que, al mantenir-se a 25°C, la infecció per Mtb es mantindrà en estat de latència. Per això, ens plantegem com a objectiu establir un model d'ITBL a *D. melanogaster* que permetrà la caracterització del mecanisme patogènic de la infecció i l'avaluació de noves estratègies terapèutiques.

Materials i mètodes

L'equipament per treballar amb *D. melanogaster* a unes instal·lacions de Nivell de Seguretat Biològica 3 (NSB3) consta d'una font de CO₂, una lupa amb càmera i una pantalla per a la visualització d'imatges; tot dintre d'una cabina de Bioseguretat de Classe II Tipus A2. Per determinar quina dosi de Mtb és capaç d'establir una infecció a la mosca es varen infectar sistemàticament mitjançant microinjecció per punció abdominal 45 mascles i 45 femelles amb 5, 50, 500 Unitats Formadores de Colònies (UFCs) del patogen, o PBS per al grup control. Les mosques infectades es varen incubar a 25°C. El seguiment de la infecció es va fer mitjançant la monitorització diària de la supervivència i el recompte d'UFCs a diferents temps post-infecció.

Resultats

Els resultats preliminars no varen mostrar diferències significatives a les taxes de supervivència entre el grup control i l'infectat. Així mateix, els recomptes de UFCs demostraren que la infecció es manté en el temps sense comprometre la supervivència de l'animal. No obstant, el model encara està sent optimitzat per al seu ús en instal·lacions NSB3 i per a l'establiment d'un procediment adequat per avaluar la càrrega bacil·lar dins de l'hoste.

Conclusions

S'ha establert una prova de concepte per generar un nou model d'ITBL que, a més, compleix amb el que dictamina l'estratègia de les 3R. Aquest model, després de la seva optimització, constituirà una eina extraordinària per a entendre els mecanismes de control de la immunitat innata i per a l'estudi de noves estratègies terapèutiques contra l'Mtb dorment.

Bibliografia

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Nov 17];13(10):e1002152. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002152>
2. Seki M, Choi H, Kim K, Whang J, Sung J, Mitarai S. Tuberculosis: A persistent unpleasant neighbour of humans. *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd.2021;14: 508-13.
3. Younes S, Al-Sulaiti A, Nasser EAA, Najjar H, Kamareddine L. *Drosophila* as a Model Organism in Host-Pathogen Interaction Studies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. *Frontiers Media S.A.* 2020;10:1-16.
4. Oh CT, Moon C, Park OK, Kwon SH, Jang J. Novel drug combination for *Mycobacterium abscessus* disease therapy identified in a *Drosophila* infection model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 Nov 20];69(6):1599-607. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/69/6/1599/833729>
5. Oh CT, Moon C, Choi TH, Kim BS, Jang J. *Mycobacterium marinum* infection in *Drosophila melanogaster* for antimycobacterial activity assessment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(3):601-9.

Mejoras para la atención integral centrada en el paciente en Serveis Clínic

Xavier Casas

Neumología. Serveis Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

Serveis Clínic es un Centro sociosanitario con hospitalización de larga estancia y especializado en TB complicada, de gestión privada y proveedor del CatSalut integrado fielmente en el Programa de Tuberculosis de Barcelona y de Cataluña (PPCTB), con el que colabora con el Consorcio Sanitario de Barcelona y la Agencia de Salud Pública de Barcelona y Cataluña.

Ubicado en la ciudad de Barcelona, es un centro monográfico en TB de referencia para el ingreso de todos los enfermos de Cataluña que lo requieran, no solo para cumplir el periodo de aislamiento respiratorio sino hasta completar todo el tratamiento, tratando cualquier forma de TB, con cualquier patrón de resistencias y todas las comorbilidades asociadas como VIH, hepatitis C y diabetes entre otras.

Al mismo tiempo dispone de un equipo experto en la administración del TDO a nivel comunitario llamado ETODA. Éste administra el tratamiento en el punto de encuentro que se pacte con el paciente y se hace al mismo tiempo una intervención social muy específica. El área de acción actual engloba las Unidades de Vigilancia Epidemiológica (UVE) de Barcelona y Lleida ciudad, la zona de Barcelonès Sud (Costa de Ponent) y Barcelonès Nord y Maresme.

Nuestra misión es contribuir a un mundo sin TB, ofrecer los recursos sociosanitarios necesarios para tratar y cuidar de una forma integral a los enfermos, desde un punto de vista sanitario, psicosocial, educativo y ocupacional mediante una atención humana y profesional.

El centro nace en 1993, en el marco de un modelo de TDO recomendado por la OMS para el tratamiento de la TB¹ para dar respuesta al aumento de casos de TB y VIH-SIDA que aparece en los años 90, con un perfil de paciente en sus inicios de predominio autóctono, frecuentando problemas con la justicia, adicción a drogas vía inyectada (heroína) y consumo excesivo de alcohol en un contexto de indigencia y precariedad social.

Se trataba de una tipología de enfermo incumplidor y con pésima adherencia al tratamiento, que justificaba la creación de

Serveis Clínic². La carga de morbilidad asociada a la coinfección con SIDA contribuyó a un exceso de mortalidad en la primera década de existencia del centro.

Ya a partir del año 2000 se va generando un cambio de perfil de paciente, aumentando la población extranjera por el fenómeno migratorio (países de alta carga de TB procedentes de América Latina, África, Sud-este asiático y países de Europa del este) hasta llegar a una proporción cercana al 90% en la actualidad en los ingresos anuales. La tipología de la persona que atendemos presenta algunos rasgos diferenciales respecto a los pacientes de los inicios. Se trata de una persona sin documentación, más itinerante y aunque nos ingresan personas sin techo (*roofless*) son mayoritarios los sin domicilio fijo. Tienen un mayor índice de resistencias a los antibióticos y donde la barrera idiomática y cultural es un factor que dificulta la adherencia al tratamiento y el modelo de TDO. Se trata de pacientes con abuso de drogas más diversas, no tanto inyectadas y si más inhaladas y orales como cannabis, cocaína, metanfetaminas, drogas sintéticas o psicofármacos que repercuten en un comportamiento de más agitación. Disminuye la mortalidad asociada a la coinfección por VIH, pero crece el problema para poder contener a los pacientes en un programa de TDO óptimo, tanto en internamiento en el centro como en un servicio ambulatorio de ETODA. Las razones son varias, la movilidad de los pacientes, su itinerancia, numerosos viajes a sus países de origen, la prioridad del trabajo con horarios incompatibles o desplazamientos temporales y la explotación que sufren muchos de ellos (subcontratos ilegales y economía sumergida). La hospitalización terapéutica obligatoria (HTO) con custodia policial ha contribuido a la adherencia con éxito en casos complejos, lo que confirma la casuística que tenemos en los últimos 10 años³.

La multiculturalidad, la barrera idiomática y el consumo de diferentes sustancias incrementa habitualmente los problemas de convivencia en el centro, con conductas inapropiadas caracterizadas a veces por connotaciones racistas o xenófobas y homófobas, y trastornos conductuales con mayor agitación y agresividad.

El centro en los últimos 5 años ha hecho un esfuerzo para adaptarse a esta nueva situación y tomar medidas para minimizar el riesgo de inadaptación al modelo de TDO.

Convencido en el cambio y la mejora continua, innova nuevas estrategias y crece en el marco de una atención centrada en el paciente, protagonista del proceso de curación con un enfoque integral y basándose en un trabajo en equipo de tipo interdisciplinar.

La teoría es conseguir un orden a través de un modelo organizativo de inteligencia colectiva dirigido a una realidad caótica inherente en muchos de nuestros pacientes, donde el control estricto es una utopía⁴.

Sigue un plan individual de atención integral (PIAI), optimizando la comunicación entre el profesional y el paciente, creándose espacios de diálogo y un vínculo de confianza sólido desde un inicio. Se generan unos pactos y se marcan unos objetivos consensuados con cada uno de los componentes del equipo asistencial y donde se produce un seguimiento desde el principio y hasta el final de su proceso de curación.

Recientemente se han sumado refuerzos, con la incorporación de la figura de terapeuta ocupacional y de un psicólogo para una atención psicosocial más acorde con los tiempos. Un enfoque para la deshabituación de las adicciones, al desapego con la sociedad, a una mejora en la integración social, incidiendo en la máxima utilidad y aprovechamiento del espacio y del tiempo en el centro. De ahí intervenciones ordenadas y con sentido pedagógico, tanto educativas a nivel sanitario o culturales,

deportivas, de formación, meditación, relajación y ocio dirigidas a los pacientes.

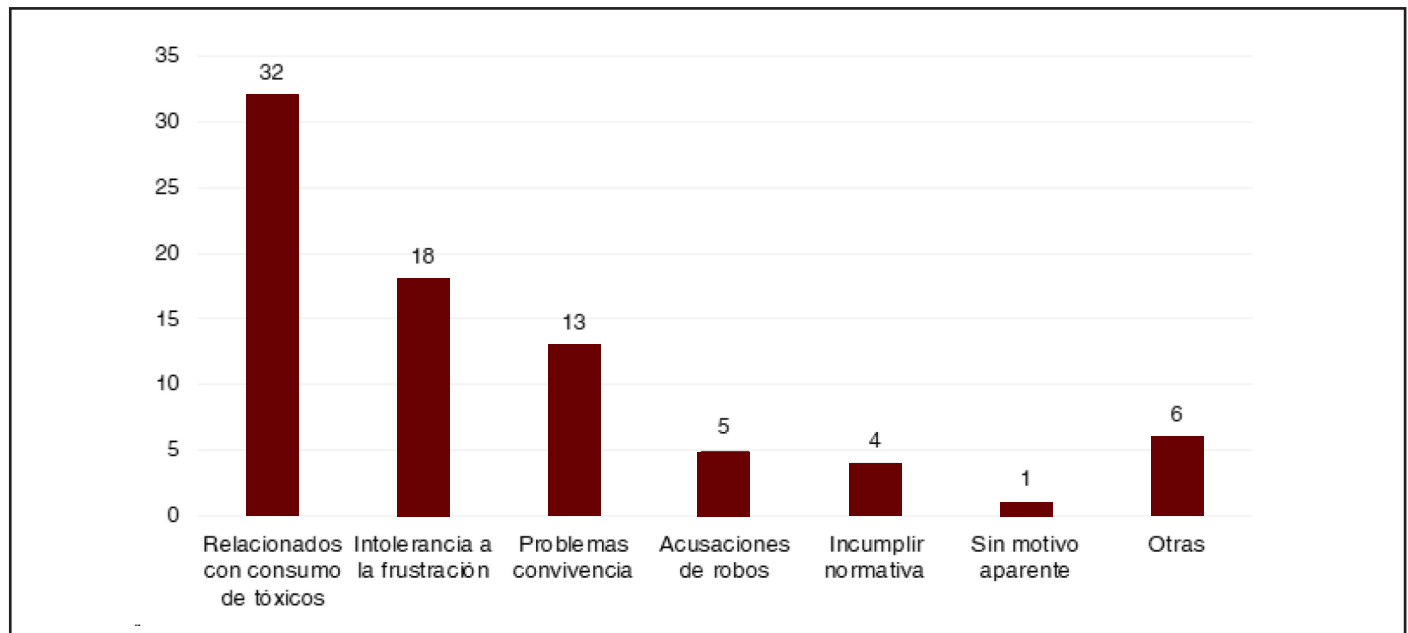
Se ha enfatizado medidas de prevención como las reuniones interdisciplinares del equipo con el paciente de forma precoz, detectándose desde un inicio eventos centinela y consumo de tóxicos para así reducir el riesgo de conducta agresiva en el centro y que ponga en peligro la convivencia y armonía entre los usuarios.

Se ha priorizado dinámicas positivas como talleres educativos y sesiones con la asociación de alcohólicos anónimos. Se ha mejorado la accesibilidad a los agentes de salud comunitarios, voluntariado para acompañamientos emocionales y los vínculos a centros de drogodependencias y a una atención psicológica por un lado y por la figura de psiquiatría transcultural por otro.

Además se han tomado medidas correctoras de inspección periódica de las habitaciones para requisar bebidas alcohólicas, drogas y armas peligrosas y se ha diseñado un test objetivo para justificar una expulsión del centro de forma coherente y no arbitraria. En la misma dirección se ha seguido un registro detallado de las causas de conductas agresivas para poder tomar medidas preventivas (Figura 1).

En resumen, nos basamos en una atención centrada en el paciente, multidisciplinar y siempre basándonos en la gestión de los aspectos psicosociales que caracterizan la precariedad, *modus operandum* y mala calidad de vida de nuestros pacientes y que marcan en definitiva el porvenir de la adherencia a su tratamiento de tuberculosis.

Figura 1. Situaciones que motivan la conducta agresiva en Serveis clínics (2022).



Bibliografía

1. World Health Organization TB Program. TB, a global emergency: WHO report on the TB epidemic. Ginebra: WHO/TB, 1994;94-117.
2. Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras LI. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:267-74.
3. Villalbí JR, Rodríguez-campos M, Orcau A, Espachs MA, Maldonado J, Caylà J. La Hospitalización terapéutica obligatoria en el control de la tuberculosis. *Gac Sanit*. 2016;30(2):144-47
4. Luís Casado, Guy Giménez. *Liderazgo inteligente*. Editorial Kairós. 2022.

Updates on the INTENSE-TBM project

Juan Ambrosioni^{1,2}, Eva Ariza¹, Josep M. Miró^{1,2}, y el grupo INTENSE-TBM³

¹Unitat de VIH, Servei de malalties infeccioses, Hospital Clinic. Fundació de Recerca Clinic Barcelona – IDIBAPS. Universitat de Barcelona, Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid. ³<https://intense-tbm.org/>

Correspondencia:

Juan Ambrosioni

E-mail: jambrosioni@intramed.net

Tuberculosis (TB) is one of the worldwide leading causes of death from a single infectious agent. A quarter of the world's population carries *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), of whom about 5-10% progress to active TB. According to the latest global report¹, 10.6 million people became ill with the disease in 2021; among these, 6.7% were people living with human immunodeficiency virus (PLWH), a population with a higher risk of developing the disease.

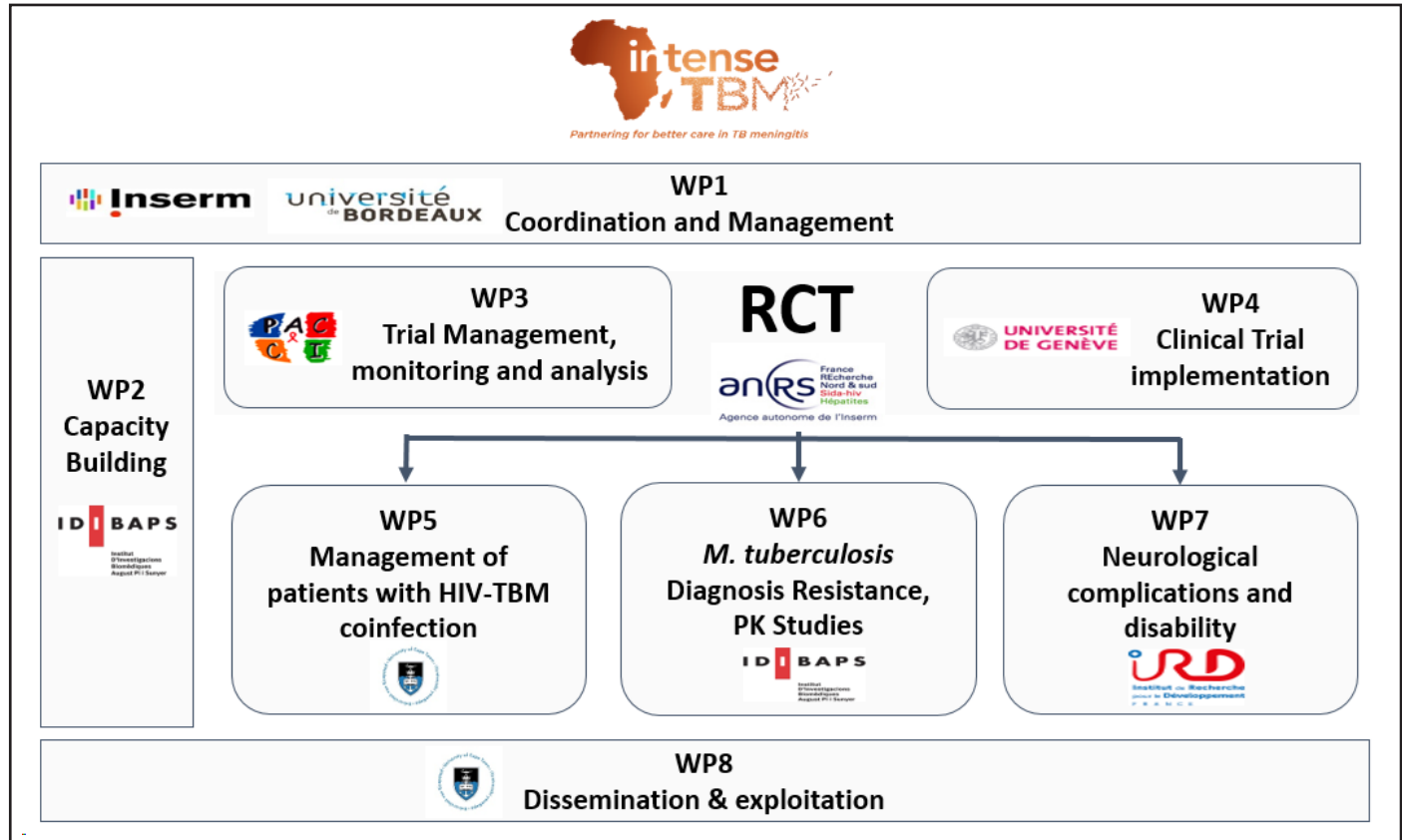
The most common clinical presentation is pulmonary TB, which affects the lungs, although other organs are susceptible to extrapulmonary TB. The most severe and disabling form of TB is tuberculous meningitis (TBM), which causes illness in at least 100,000 people each year. In areas of high TB/human immunodeficiency virus (HIV) prevalence, as many as 50% of TBM cases may be in patients co-infected with HIV type 1 (HIV-1), in which the mortality rate can also approach 50%, with severe disability frequently affecting survivors^{2,3}. Indeed, TBM outcomes reflect the existing gaps in TB healthcare, which more severely impact PLWH: from incidence to diagnosis (inadequate or unavailable tools), from diagnosis to treatment (delays/subsequent only to neurological damage) and from treatment initiation to successful outcome (suboptimal treatment, inadequate management of

drug toxicities and insufficient integration of TB/HIV services)^{2,3}. The way forward, therefore, urgently requires investment via clinical research and capacity building⁴.

INTENSE-TBM (<https://intense-tbm.org/>) is a 5-year international project with the aim to improve the overall care of patients with TBM. It includes a phase III multicentre randomised controlled clinical trial⁵ ('TBM-RCT'; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04145258) in four countries in sub-Saharan Africa (SSA). Using a factorial design, the INTENSE-TBM is evaluating the efficacy of an intensified anti-tubercular treatment (increased rifampicin dose and added linezolid during intensive phase vs. WHO standard regimen) and an anti-inflammatory treatment (aspirin vs. placebo), with a view to reducing mortality and morbidity in patients with TBM co-infected/not co-infected with HIV. The project encompasses eight highly interactive work programmes (Figure 1), each led or co-led by an SSA partner.

INTENSE-TBM began on 1 January 2019, and initial patient recruitment was expected in the first half of 2020. However, this period saw the COVID-19 pandemic imposing huge challenges on healthcare services worldwide; these were acutely felt in developing countries and significantly delayed the initiation of

Figure 1. INTENSE-TBM consortium and workpackages.



research projects. On September 2022, there were 218 participants included, which is half of the expected recruitment by the date. Due to these constraints on the delay in the study initiation and slow recruitment, we expect 2-years of project extension until end-2025. At the moment of submitting this abstract (February 2022) total randomized patients are 295.

In this report, we update the current status of the project, the data collected so far, and issues emerged and solutions proposed. Moreover, we share some conclusions of the LASER-TBM phase II study⁶ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03927313) from our partner in South Africa, which is the first randomised controlled trail (Phase II) to evaluate the safety of linezolid in TBM and to combine intensified antitubercular drugs and a host directed therapy with aspirin, with a similar design of that of INTENSE-TBM.

In conclusion, the ongoing INTENSE-TBM trial represents, through a strong European and African collaboration, a key opportunity to enhance TBM treatment success with widely available old drugs notably in high incidence settings of both TB and HIV⁵. The trial design is pragmatic and results will permit early and effective applications in TBM patients' care, which would be easy to apply in both HIV and TB high-incidence countries.

References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, *et al*. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):581–98.
3. Wang MG, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He JQ. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):200.
4. Ariza-Vioque E, Ello F, Andriamamonjisoa H, *et al*. Capacity Building in Sub-Saharan Africa as Part of the INTENSE-TBM Project During the COVID-19 Pandemic. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1327–41.
5. Maitre T, Bonnet M, Calmy A, *et al*. Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculous meningitis (INTENSE-TBM): study protocol for a phase III randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):928.
6. Davis AG, Wasserman S, Stek C, *et al*. A phase 2A trial of the safety and tolerability of increased dose rifampicin and adjunctive linezolid, with or without aspirin, for HIV-associated tuberculous meningitis (The LASER-TBM Trial). *Clin Infect Dis*. 2022:932.

MESA III: LA TB EN LA ARQUITECTURA Y EN LAS ARTES

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Pere J. Cardona. *Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

El legado artístico de los sanatorios antituberculosos

Miquel Falguera Sacrest

Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Professor Titular de Malalties Infeccioses. Facultat de Medicina. Universitat de Lleida.

Correspondencia:

Miquel Falguera

E-mail: miqfalguera@gmail.com

A principios del siglo XX, la tuberculosis constituía una grave epidemia con elevadas tasas anuales de mortalidad, cercanas en España a los 500/100000 habitantes y con graves consecuencias personales, económicas y sociales¹. Con los descubrimientos de Robert Koch, la imagen idílica asociada a una enfermedad enigmática y misteriosa, propia de personas sensibles y creativas, se transformó completamente. A partir de ahora nos enfrentamos a una enfermedad contagiosa, transmisible, asociada al miedo y al dolor. Se hacía imprescindible apartar a los pacientes de la sociedad.

Las primeras consecuencias se apreciaron en la construcción de los nuevos centros hospitalarios, caso del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se construyeron módulos independientes donde los enfermos contagiosos debían estar aislados dentro de unos recintos con amplios espacios verdes.

Sin embargo, estos conocimientos epidemiológicos no tuvieron paralelismo en el campo del tratamiento. Se creía, sin ninguna evidencia científica, que las bases de la terapia antituberculosa seguían siendo aquellas recomendadas por Hipócrates; o sea, sol, aire libre, reposo y buena alimentación. Estas recomendaciones deberían implementarse en la construcción de los nuevos edificios, los sanatorios antituberculosos, que proliferaron durante la primera mitad del siglo XX.

Los sanatorios, independientemente del estilo arquitectónico, debían tener una orientación al sur a fin de aprovechar al máximo la irradiación solar, y zonas para tomar el sol sobre

las *chaise-longues* en las galerías o terrazas. Debían estar bien ventilados y situarse en zonas elevadas, si de pacientes con tuberculosis pulmonar se trataba, o cerca del mar, si eran pacientes con afectación osteoarticular. Debían disponer de extensas zonas ajardinadas para los paseos al aire libre y, por tanto, alejados de núcleos urbanos. En el interior, se debían aplicar todas las medidas higiénicas posibles, los muebles debían ser funcionales pero resistentes, y la decoración debía reducirse al máximo².

Así, podemos afirmar que, en este periodo, la medicina dictaba unas normas de obligado cumplimiento en la construcción de los sanatorios antituberculosos, las cuales se respetaron en todos los estilos, desde el Modernismo al Racionalismo e incluso, parcialmente, en las grandes construcciones realizadas durante la dictadura. Los sanatorios de Calafell, Torre Bonica en Terrassa, Puig d'Olena, el Brull o incluso el dispensario antituberculoso de Ciutat Vella en Barcelona son claros ejemplos que se ajustan a estas premisas.

El cumplimiento de este tratamiento sólo era posible mediante la existencia de unas normas muy estrictas que condicionaban todas las actividades de la vida diaria. Prácticamente todo estaba prohibido, siendo preciso un reposo absoluto, físico y mental, cuando el paciente tenía fiebre, y relativo, pero perfectamente controlado, cuando el paciente se encontraba mejor. Las relaciones entre los internos eran limitadas, con estricta separación entre sexos. Todas las demás actividades estaban reguladas, temporizadas y sujetas a un riguroso control,

desde los horarios de las comidas, las lecturas y los descansos hasta el lavado de dientes³.

Como es fácil suponer, estas limitaciones incidían directamente sobre la situación psicológica de los pacientes. El ingreso en el sanatorio suponía un cambio radical en sus vidas: pérdida de la libertad, alejamiento de la familia, los amigos y la sociedad, incertidumbre laboral y económica y ausencia de la noción del tiempo. Muchos pacientes aceptaban de forma resignada la nueva situación y se convertirán en personas apáticas, deprimidas, aburridas y encerradas en su mundo, particular y hermético. La desesperación y los suicidios eran respuestas habituales.

Sin embargo, algunos adoptaron una actitud más positiva. Se transformaron en seres hiperactivos, tanto desde el punto de vista emocional como intelectual y artístico. Y algunos aprovecharon el tiempo destinándolo a la lectura, a la reflexión y a un replanteamiento de sus vidas. Estas personas desarrollaron unas extraordinarias habilidades artísticas que cambió completamente el rumbo de sus vidas. En esta situación encontramos a escritores, caso de los poetas Joan Salvat Papasseit o Màrius Torres, escritores como Blai Bonet o Camilo José Cela; compositores como Joaquim Serra y artistas plásticos como Antoni Tàpies o el binomio Gala Salvador Dalí. La mayoría de estos artistas no hubieran mostrado todas sus habilidades si la enfermedad no les hubiera permitido disponer de abundante tiempo libre para reflexionar y perfeccionarse⁴.

Diversos factores influyeron sobre estas personas, facilitando su transformación personal y artística. En primer lugar, debemos tener en cuenta que, para la mayoría, el internamiento se produjo a una edad muy temprana, con la personalidad aún en desarrollo. Sin duda fue muy importante la relación con familiares y amigos, la proximidad con los suyos, o contrariamente, la sensación de aislamiento y soledad. También cabe destacar la influencia de otros factores como la gravedad de la enfermedad durante su periodo de internamiento, la existencia de material didáctico en el sanatorio y sobre todo la actitud personal de lucha frente a la reclusión.

Así, la estancia prolongada en sanatorios antituberculosos supuso, para algunos pacientes, la posibilidad de redirigir el rumbo de sus vidas hacia el arte en sus diversas facetas o, para aquellos con un bagaje artístico previo, la posibilidad de profundizar y de reorientar sus capacidades creativas.

Bibliografía

1. Miret i Cuadras P. *La tuberculosi a Catalunya, des del segon terç del segle XIX a la meitat del segle XX*. [Tesis doctoral. Universitat de Barcelona]. 2011. <https://www.tesisenred.net/handle/10803/51612>.
2. Colomina B. *Arquitectura de rayos X*. Puente editores. 2021.
3. Molero Mesa J. Los sanatorios para tuberculosos. *El Médico*. 1993;501:324-34. https://www.academia.edu/2915450/Los_sanatorios_para_tuberculosos.
4. Fortuny AK. *La plaga blanca*. L'altra editorial. 2020.

Art against Tuberculosis

Paulina Siniatkina

Artist, Activist, TB survivor.

Correspondencia:

Paulina Siniatkina

E-mail: paulinasiniatkina@gmail.com

Introduction, my story

As an artist, my work focused on tuberculosis, a disease I survived. I intended to show its reality through my own TB experience. Through this practice I managed to overcome my feeling of identity-loss, and reclaim it.

Tuberculosis' biggest problem

I believe the eradication of TB is within reach, but the main obstacle is its stigmatization. I became an activist to raise awareness and subvert many prevalent cultural tendencies that associate the disease with 'bad morality'.

The power of Art

From this experience, I learned how art is able to break silence. My exhibition "Hold Your Breath" became sort of a channel for affected people, a possibility to process their struggle and a conversation-starter. I came to believe that art can be an essential tool in the fight against tuberculosis, because it defeats stigma.

How to implement this

To end TB, we should not be afraid to use this power to transform TB's 'reputation' of a disease associated with marginalized groups. Art strengthens the voice of affected communities, and it builds a bridge between patients, medical workers, decision makers and the public.

It's proven that the combination of art and science works well for the common good. The power of art can lift TB specialists as well as people affected by TB who dare to speak out, to hero-status. This will result in renewed interest by media, policy makers and global funders, and empower a new worldwide campaign to end TB for once and for all.



Paulina Siniatkina "Don't speak" 100x105 cm, tempera on canvas, 2015.

Artwork made inside the hospital; now in the collection of Stop TB Partnership.

La tuberculosis en el cine: más de cien años compartiendo emociones

Fco. Javier García Pérez

Unidad de TB. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Correspondencia:

Fco. Javier García Pérez

E-mail: javigarpe2002@yahoo.es

Hasta la aparición de la pandemia COVID-19, la tuberculosis (TB) era la enfermedad infecciosa que más muertes había causado en la historia de la humanidad. Los datos publicados en un reciente informe de la OMS son elocuentes: un cuarto de la población mundial está infectada, se han producido más de 10 millones de casos en el último año y han fallecido casi 1,6 millones en ese período por una patología que es prevenible y curable.

La TB golpea mayoritariamente a los estratos sociales más desfavorecidos y cuenta como fieles aliados con la desnutrición, la pobreza, la marginación, el VIH y el alcoholismo, entre otros. Parece lógico que una enfermedad con tan evidentes raíces sociales haya conectado con aquellas disciplinas artísticas y culturales que intentan reflejar la realidad y hacer un retrato veraz de

las circunstancias que rodean a los enfermos. Así, la literatura, la pintura, la música y el cine cuentan con obras relevantes donde la TB juega un papel destacado en sus contenidos. Y en el caso concreto del séptimo arte, hay decenas de películas donde la TB adquiere un protagonismo significativo.

Pocos años después del discurso en Berlín ante la Sociedad de Fisiología donde Robert Koch demostró que la TB era causada por un microorganismo y sentó las bases bacteriológicas para posibilitar un futuro tratamiento, los hermanos Lumière presentaron en sociedad el cinematógrafo, capaz de grabar, revelar y proyectar imágenes fotográficas en movimiento, abriendo la puerta a una de las experiencias más gratificantes que el ser humano puede disfrutar en su trayectoria vital.

Desde que en 1912, Alice Guy rodara *"Falling leaves"* hasta este mismo año de 2023, se han sucedido muchas películas que cuentan con la TB en su eje argumental. La mayoría de géneros cinematográficos, incluyendo el drama romántico, el filme social, el western, el musical, el cine de animación y el biográfico, han albergado a pacientes con esta enfermedad. Destacados directores españoles y foráneos (Camus, Villaronga,

Trueba, Cukor, Eastwood, Sturges, Schlesinger) han filmado películas en este contexto. Los hospitales antituberculosos, las radiografías, los estados febriles, las hemoptisis masivas, los hallazgos exploratorios, el entorno social de los enfermos, han sido mostrados con mayor o menor fidelidad en obras cinematográficas que serán repasadas en la Jornada que conmemora el Día Mundial de la TB en 2023.
