

## MESA II: PROYECTOS EN CURSO

**Moderadores:** **Josep M. Miró.** Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.  
**M<sup>a</sup> 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<sup>1,4</sup>, Pablo Soldevilla<sup>1,5</sup>, Marta Arch<sup>1,4</sup>, Esther Fuentes<sup>1,2,4</sup>, Jorge Díaz<sup>4</sup>, Pere-Joan Cardona<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. <sup>2</sup>Servei de Microbiologia, LCMN. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>3</sup>Departament de Genètica i Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>4</sup>Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB). <sup>5</sup>Centro 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)<sup>1</sup>. 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 antibiòtics<sup>2</sup>. 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 experimentació<sup>3</sup>. 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*<sup>4,5</sup>. No obstant, fins ara no s'ha generat cap model d'infecció Mtb a *D. melanogaster*. El principal repte 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 CO<sub>2</sub>, 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 sistèmicament 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](mailto: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 TB<sup>1</sup> 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 Clínic<sup>2</sup>. 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 años<sup>3</sup>.

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 utopía<sup>4</sup>.

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.

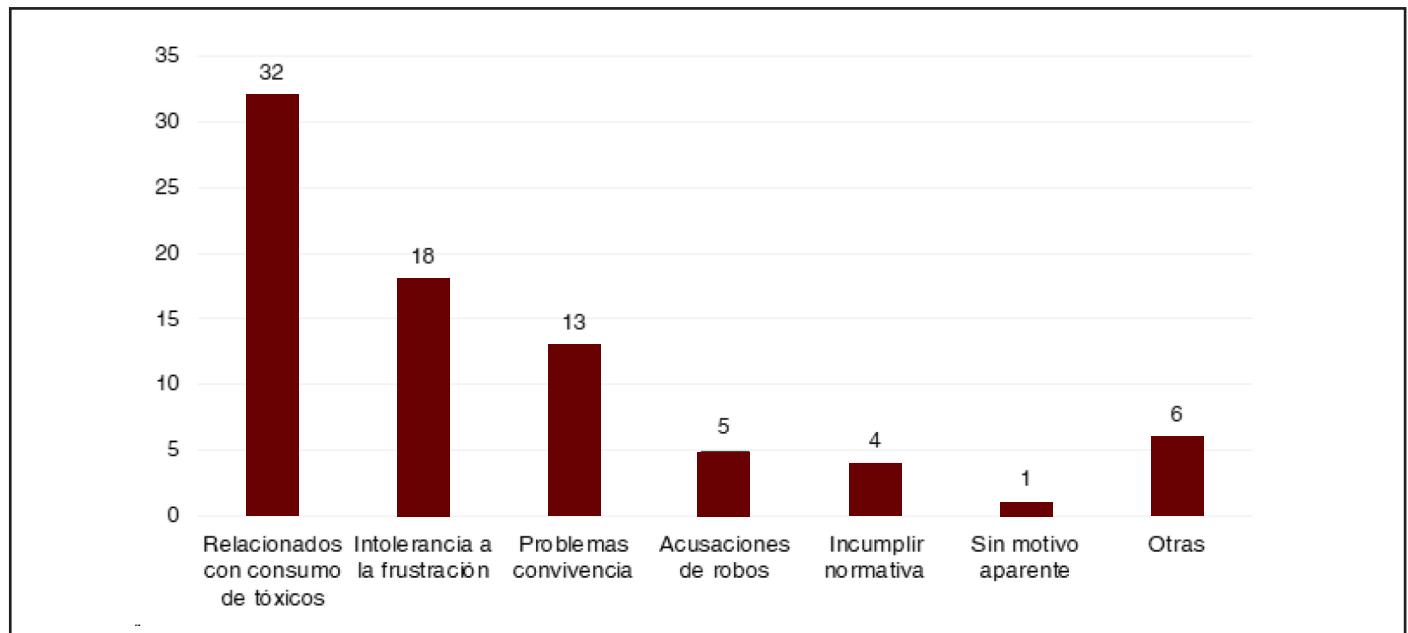
Se ha enfatizado medidas de prevención como las reuniones interdisciplinares del equipo con el paciente de forma precoz, detectándose desde un inicio eventos centinela y consumo de tóxicos para así reducir el riesgo de conducta agresiva en el centro y que ponga en peligro la convivencia y armonía entre 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<sup>1,2</sup>, Eva Ariza<sup>1</sup>, Josep M. Miró<sup>1,2</sup>, y el grupo INTENSE-TBM<sup>3</sup>

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

#### Correspondencia:

Juan Ambrosioni

E-mail: [jambrosioni@intramed.net](mailto: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 report<sup>1</sup>, 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.

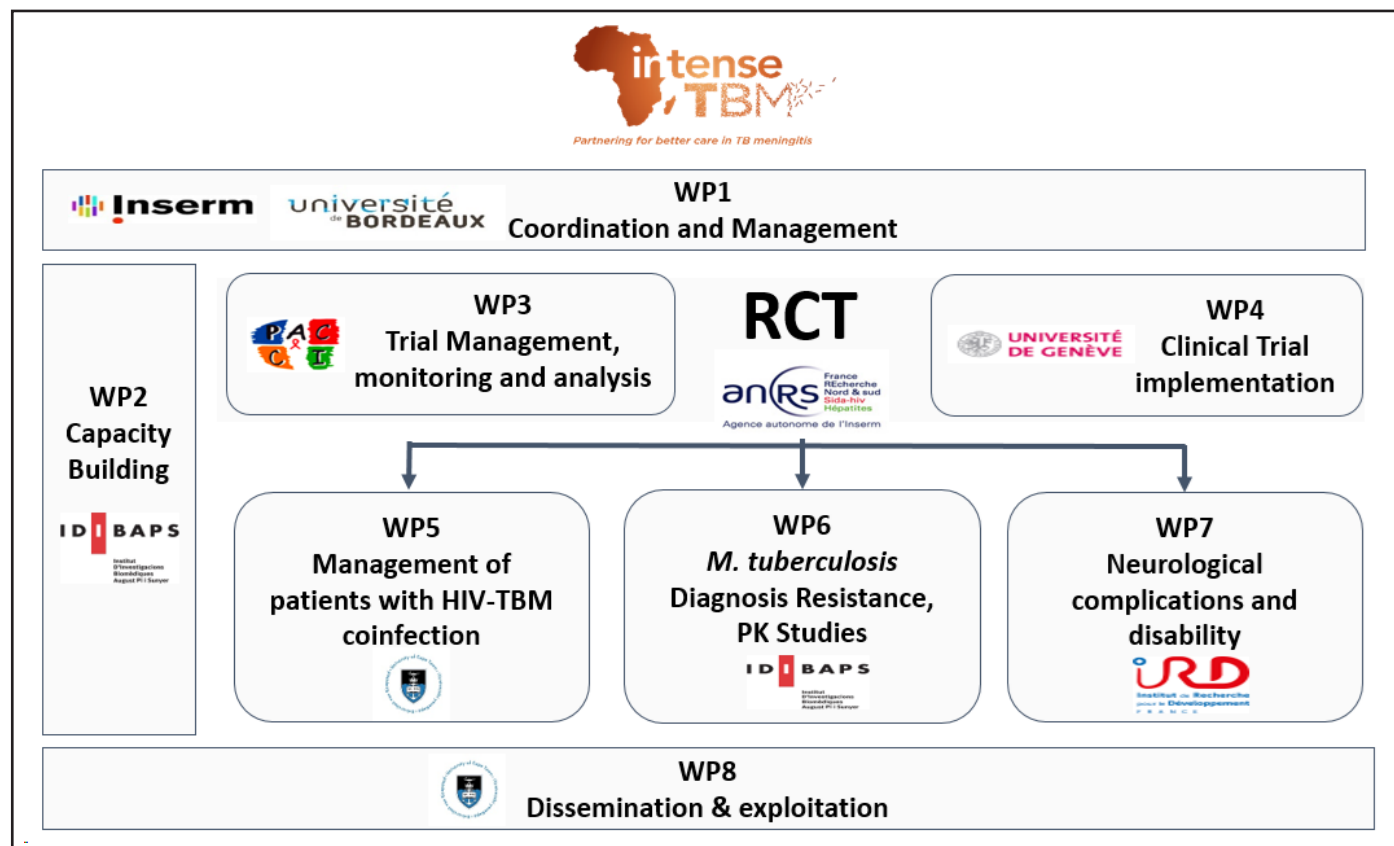
The most common clinical presentation is pulmonary TB, which affects the lungs, although other organs are susceptible to extrapulmonary TB. The most severe and disabling form of TB is tuberculous meningitis (TBM), which causes illness in at least 100,000 people each year. In areas of high TB/human immunodeficiency 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<sup>2,3</sup>. 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)<sup>2,3</sup>. The way forward, therefore, urgently requires investment via clinical research and capacity building<sup>4</sup>.

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 trial<sup>5</sup> ('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 study<sup>6</sup> (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 HIV<sup>5</sup>. 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.