

enfermedades emergentes

Revista multidisciplinar sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

VOLUMEN 14 NÚMERO 1 / 2015 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

V Taller de Enfermedades Emergentes

Mesa I: Enfermedades que requieren especial alerta

Mesa II: ¿Enfermedades en vías de eliminación?

Mesa III: Infecciones prevenibles mediante vacunación

Mesa IV: La profilaxis pre-exposición frente a virus de la inmunodeficiencia humana

Ponencia de clausura: El sexo, la pasión y la adicción: los mecanismos del cerebro

XIX Taller Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: ¿Hacia la eliminación de la tuberculosis?

Mesa: Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana

Mesa: Tuberculosis multidrogoresistente

Mesa: Avances en el diagnóstico de la ITL y de la tuberculosis y en el control de pacientes tratados con anti TNF

Mesa: Ensayos clínicos

Mesa: Pediatría

Mesa: Tuberculosis en África

Mesa: Crisis económica

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209. 3º 2ª
Tel: 932 15 90 34
Fax: 934 87 40 64
08006 Barcelona

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECS

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Expertos

Fernando Alcaide. *Barcelona*
Luis Anibarro García. *Pontevedra*
Carlos Ascaso. *Barcelona*
Juan B. Bellido-Blasco. *Castellón*
Rubén Bueno. *Valencia*
José A. Caminero Luna. *Las Palmas*
Pere Joan Cardona. *Barcelona*
Jordi Casabona Barbará. *Barcelona*
Jesús Castilla. *Pamplona*
Bonaventura Clotet. *Barcelona*
Pere Domingo. *Barcelona*
Juan E. Echevarría. *Madrid*
Jordi Figuerola. *Sevilla*
Patricia García de Olalla. *Barcelona*
Joaquim Gascón. *Barcelona*
Josep M^a Gatell. *Barcelona*
Pere Godoy. *Barcelona*
Jorge Osvaldo Gorodner Diamante.
Corrientes (Argentina)
Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*
Olivia Horna Campos. *Chile*
Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona*
Josep M^a Jansa. *Estocolmo*
M^a Ángeles Jiménez Fuentes. *Barcelona*
José M. Kindelan. *Córdoba*
Josep Mallolas. *Barcelona*
Christian Manzardo. *Barcelona*
Antonio Marrero. *Cuba*
Vicente Martín. *León*
Xavier Martínez Lacasa. *Barcelona*

José M. Miro. *Barcelona*
Santiago Moreno. *Madrid*
José Muñoz. *Barcelona*
Isabel Noguer Zambrano. *Madrid*
Antoni Noguera Julian. *Barcelona*
Ferran Nonell Gregori. *Barcelona*
Jaume E. Ollé. *Barcelona*
Àngels Orcau. *Barcelona*
Roger Paredes. *Barcelona*
Tomàs Maria Pérez Porcuna. *Barcelona*
Antoni Plasencia. *Barcelona*
Daniel Podzamszcer. *Barcelona*
Virginia Pomar. *Barcelona*
Diana Pou. *Barcelona*
Federico Pulido. *Madrid*
Tomás Pumarola. *Barcelona*
Cristina Rius. *Barcelona*
Teresa Rodrigo. *Logroño*
Natalia Romero Sandoval.
Quito (Ecuador)
Rafael Rubio. *Madrid*
Juan Ruiz Manzano. *Barcelona*
Héctor Javier Sánchez Pérez. *México*
Miguel Santín Cerezales. *Barcelona*
Antoni Soriano-Arandes. *Barcelona*
Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*
Antoni Torres. *Barcelona*
Lluís Valerio Sallent. *Barcelona*
Martí Vall Mayans. *Barcelona*
Margarita Elsa Villarino. *Atlanta (EE.UU.)*

SUMARIO

Editorial

Enfermedades Emergentes: iniciando un nuevo ciclo

Joan A. Caylà, Andrés Marco, Joan Pau Millet..... 6

V Taller de Enfermedades Emergentes

Mesa I: Enfermedades que requieren especial alerta

Gripe Aviar. Ana Martínez..... 9

Virus West Nile. Jordi Figuerola, Ramón Soriguer, Josué Martínez de la Puente, Santiago Ruíz, Miguel Ángel Jiménez-Clavero, Ana Vázquez..... 12

Malaria. José Muñoz..... 14

L'epidèmia per virus Ebola a Àfrica Occidental; millores assolides i nous reptes. Josep M. Jansà..... 15

Mesa II: ¿Enfermedades en vías de eliminación?

Hepatitis C. Andrés Marco..... 18

Rabia. Juan E. Echevarría..... 19

Difteria. Magda Campins Martí..... 21

Mesa III: Infecciones prevenibles mediante vacunación

Tos ferina. Cristina Rius Gibert..... 23

Sarampión. Los retos en la última fase del proceso de eliminación en España y en Europa. Josefa Masa Calles..... 25

Poliomelitis. Antoni Martínez Roig..... 28

Mesa IV: La profilaxis pre-exposición frente a virus de la inmunodeficiencia humana

Profilaxis pre-exposición al VIH: ¿a qué estamos esperando?. Roger Paredes..... 30

Els contres de la PrEP el 2015 a Catalunya. Martí Vall i Mayans..... 32

Ponencia de clausura

El sexo, la pasión y la adicción: los mecanismos del cerebro. Adolf Tobeña..... 34

XIX Taller Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: ¿Hacia la eliminación de la tuberculosis?

Looking Beyond our Borders: Facilitating TB Elimination in the United States through Targeted Investment in Global TB Control. Margarita E. Villarino..... 38

Estrategia "End TB" de la OMS. Ernesto Jaramillo..... 40

La acreditación de Unidades de Tuberculosis de la SEPAR. José M. García García..... 40

Mejorando la vigilancia de la transmisión de la tuberculosis con estrategias moleculares o genómicas. Darío García de Viedma..... 43

Mesa: Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana

Lessons for Tuberculosis and HIV Control from the Netherlands. Jaap F. Broekmans..... 46

TITL en coinfectados VIH-TB. Antonio Rivero..... 47

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB-VIH. Federico Pulido..... 47

Diagnosis and Management of TB-IRS. Christian Manzardo..... 49

Mesa: Tuberculosis multidrogoresistente

Novedades en el diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR. José A. Caminero..... 52

Tuberculosis multi drogo-resistente. La experiencia desde la clínica de Serveis Clínic.	
Yoel González , Israel V. Molina, José Maldonado, Neus Altet, Juani Soteras, Nuria Forcada, Mariló Montes, Núria Suárez, Joan Pau Millet.....	54
Experiencia de resiliencia. Enrique Delgado.....	57
Estudio de combinaciones de fármacos antituberculosos con métodos <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i>.	
Griselda Tudó Vilanova.....	58
Mesa: Avances en el diagnóstico de la ITL y de la tuberculosis y en el control de pacientes tratados con anti TNF	
Detección de interleucina-2 e interferón-gamma para diferenciar infección tuberculosa latente de enfermedad tuberculosa activa. Miguel Santín	60
Factibilidad y Valor predictivo de progresión a TB de los IGRAS y la tuberculina en una cohorte de pacientes potencialmente inmunodeprimidos. Àngels Orcau.....	61
Diagnóstico de la ITL en pacientes pediátricos en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; estudio multicéntrico nacional. Antoni Noguera-Julian	62
Propuestas para el seguimiento y la prevención de la TB en pacientes tratados con anti TNF.	
Santiago Moreno	64
Mesa: Ensayos clínicos	
Estudio 33 y nuevos estudios para el Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente. Joan-Pau Millet.....	66
NYADATREG: primer ensayo clínico con un alimento funcional para disminuir el riesgo de TB.	
Pere-Joan Cardona.....	68
Diagnostic accuracy of the Novel C-Tb skin test for LTBI, results from two phase III trials. Morten Ruhwald.....	70
Epidemiología de la Tuberculosis Pulmonar y la infección latente en el condado Tarrant en el estado de Texas, Estados Unidos: Experiencia del estudio 26 del consorcio de estudios clínicos en TB del CDC.	
Edgar Vecino, George Samuel.....	71
Mesa: Pediatría	
Recomendaciones para la prevención y el control de la tuberculosis pediátrica en Cataluña.	
Anna Rodés	73
MDR-TB pediátrica: ¿conocemos la magnitud del problema? Experiencia en África rural.	
Antoni Soriano-Arandes.....	75
Redes de estudio de tuberculosis pediátrica: Red Española pTBred y Red Europea pTBnet.	
Begoña Santiago.....	77
Mesa: Tuberculosis en África	
Tuberculosis en Angola. M. Luisa Aznar	79
Guinea Ecuatorial. Debilidades y esperanza de un programa nacional africano. El reto de La TB-MDR.	
Juan Eyene Acoresila, Santiago Izco Esteban.....	80
Alta mortalidad asociada a tuberculosis en Manhiça, Mozambique. Alberto García-Basteiro.....	83
TB & HIV: Challenges providing care in a Namibian state hospital. Gunar Günther	84
Mesa: Crisis económica	
Enfermedades transmisibles en prisiones y desafíos del control de la tuberculosis: síntesis de las prácticas en una cárcel preventiva en Ginebra, Suiza. Laurent Gétaz, Nguyen-Toan Tran, Mario Villarroel, Hans Wolff	86
Impacto de la crisis económica sobre la incidencia de tuberculosis en la ciudad de Barcelona.	
Albert Prats Uribe, Joan Pau Millet, Angels Orcau, Joan A. Caylà.....	89
Intervención interdisciplinar en un brote complejo de tuberculosis. Nuria Saborit, Anna de Andrés, Iliana Burcea, Miriam Montoro	91
Economic crisis and communicable diseases in Greece. Takis Panagiotopoulos	93

Enfermedades Emergentes: iniciando un nuevo ciclo

Joan A. Caylà, Andrés Marco, Joan Pau Millet

Enfermedades Emergentes

El primer número de *Enfermedades Emergentes* se publicó en el último trimestre de 1999 con una editorial titulada "¿Por qué una revista sobre enfermedades emergentes?". Se explicaba que el objetivo era favorecer la difusión del conocimiento sobre enfermedades nuevas, emergentes o reemergentes y se justificaba la nueva revista en base a la importancia que podrían tener o podrían seguir teniendo infecciones como las producidas por los virus del Ébola o del VIH o por *Mycobacterium tuberculosis*. También se remarcaba la influencia de factores económicos, sanitarios y políticos en las epidemias de difteria en la antigua URSS o de neuropatía óptica en Cuba, y que, en general, estas enfermedades están favorecidas por múltiples factores como cambios de conducta, migraciones, mutaciones en los agentes infecciosos, facilidad para viajar, etc.

Enfermedades Emergentes se fue publicando trimestralmente incluyendo diversidad de enfermedades ya que los presagios explicados en la editorial comentada se cumplieron al pie de la letra. También se publicaron suplementos sobre los Talleres Internacionales de Tuberculosis de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB), sobre los Talleres de Chagas organizados por el *Centre de Recerca en Salut Internacional* de Barcelona (CRESIB), sobre las reuniones y congresos de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMETS), sobre un Seminario de Investigación y Cooperación en Salud Internacional celebrado en el Sanatorio de Fontilles y sobre un Taller sobre actualidad terapéutica en enfermedades tropicales organizado por la Universidad de Salamanca.

Felizmente en el número 3-4 de 2011 pudimos anunciar en portada: "Primer Factor de Impacto: Enfermedades Emergentes ha sido incluida en el *Journal Citation Reports* del 2010 con un IF de 0,256". Desafortunadamente, este fue el último número ya que la crisis económica arrastró a la empresa editora de esta revista que quedaba bajo custodia de un administrador judicial. Por fin y después de muchos trámites *Enfermedades Emergentes* puede emprender una segunda época y será publicada por Esmon Publicidad.

Nos podríamos preguntar si tiene sentido en 2016 editar una revista sobre enfermedades emergentes. Pensamos que la respuesta es obvia si recordamos algunas de las grandes crisis de salud pública de relevancia mundial acaecidas en los últimos años (SARS, gripe pandémica, Ébola, etc.) o si tenemos en cuenta las diversas Comunicaciones de Alertas Sanitarias Internacionales que se han comunicado en España, por ejemplo, el pasado 13 de noviembre:

- Nº-265/2015: "Dengue en Egipto".
- Nº-266/2015: "Virus *Zika* en Colombia. Actualización Nº-2".
- Nº-267/2015: "Poliomielitis postvacunal en Laos. Actualización Nº-1".
- Nº-268/2015: "Fiebre del Nilo Occidental en Israel-Serbia. Actualización Nº-14".
- Nº-269/2015: "MERS-CoV en Arabia Saudí. Actualización Nº-95".

- Nº-270/2015: "Fiebre Hemorrágica por virus Ébola en Guinea y Sierra Leona. Actualización Nº-106".
- Nº-271/2015: "Enfermedad de origen desconocido en Brasil. Actualización Nº-1".
- Nº-272/2015: "Gripe A (*H7N9*) en China. Actualización Nº-58".
- Nº-273/2015: "Enfermedad respiratoria de origen desconocido en Corea".

Es de resaltar que la Organización Mundial de la Salud consciente de la importancia de controlar rápidamente los brotes epidémicos de importancia internacional ha creado el *Global Outbreak Alert and Response Network* (GOARN)², con la finalidad de conseguir una buena colaboración de las instituciones y redes existentes, y que estén en constante alerta y listas para responder. La red tiene recursos humanos y técnicos para la rápida identificación, confirmación y respuesta a los brotes de importancia internacional.

Factores como el aumento de la población mundial, el cambio climático, el aumento de los movimientos migratorios y el aumento progresivo de los viajes internacionales están teniendo y seguirán teniendo una gran influencia sobre la epidemiología de las enfermedades transmisibles y la Salud Pública Global pudiendo generar la aparición o reaparición de enfermedades emergentes^{3,4}.

Actualmente queda claro que hay una gran preocupación en la comunidad científica por las enfermedades emergentes, transmisibles o no, fenómeno que favorece la continuidad de esta revista. En este primer número se presentan los resúmenes de las ponencias de dos talleres exitosos tanto en el tema científico como en el de asistentes, uno sobre *Enfermedades Emergentes* y el otro sobre Tuberculosis. Con el respaldo de los profesionales que nos acompañan en el Comité Editorial, todos ellos con amplia experiencia en estos campos, aspiramos a que a corto plazo esta revista sea una excelente referencia para todos los que trabajamos en los muchos temas que puede abarcar *Enfermedades Emergentes*.

Bibliografía

1. Caylà JA, Marco A. ¿Por qué una revista sobre enfermedades emergentes? *Enf Emerg*. 1999;1:2-3.
2. World Health Organization. Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN). Disponible en: http://www.who.int/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/#
3. Cambio Climático y Salud. Organización Mundial de la Salud. Agosto 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/es/>
4. UNFPA 2011. United Nations Population Fund. Estado de la población mundial. 7 mil millones de personas, su mundo, sus posibilidades. Disponible en: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/SP-SWOP2011_Final.pdf

V Taller de

ENFERMEDADES EMERGENTES

15 de octubre de 2015
de 9 a 15 horas

Col·legi de Metges. COMB Centre de Congressos
Paseo de la Bonanova, 47, planta baja
08017-BARCELONA

Organización: Joan A. Caylà, Joan Pau Millet



Foto: Dr. Rubén Bueno. Entomólogo. Universitat de València.

Programa V Taller de Enfermedades Emergentes

9-9,10 h.	Presentación Gemma Tarafa. <i>Comissionada de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona. Barcelona.</i> Ángela Domínguez. <i>CIBERESP. Barcelona.</i> Joan A. Caylà. <i>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.</i>	12,15 a 13,20 h.	Mesa III: Infecciones prevenibles mediante vacunación Moderadores: Juan Bellido. <i>Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón.</i> Lluís Urbiztondo. <i>Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.</i>	
9,10-10,40 h.	Mesa I: Enfermedades que requieren especial alerta Moderadores: Diana Pou. <i>Unitat de Medicina Tropical de Drassanes Vall d'Hebron. Barcelona.</i> Tomás Montalvo. <i>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.</i>		Tos ferina Cristina Rius. <i>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.</i>	
	Gripe Aviar Ana Martínez. <i>Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.</i>		Sarampión Josefa Masa. <i>Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.</i>	
	West Nile Virus Jordi Figuerola. <i>Estación Biológica de Doñana. Sevilla.</i>		Polio Antoni Martínez Roig. <i>Hospital del Mar. Barcelona.</i>	
	Malaria José Muñoz. <i>Hospital Clínic de Barcelona / ISGlobal. Barcelona.</i>	13,20 a 14,15 h.	Mesa IV: La profilaxis pre-exposición frente a VIH Moderadores: Patricia García de Olalla. <i>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.</i> Pere Domingo. <i>Hospital de Sant Pau. Barcelona.</i>	
	Ébola Josep M ^a Jansà. <i>ECDC. Estocolmo.</i>		Pros Roger Paredes. <i>Iriscaixa. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.</i>	
10,40-11,10 h.	Café		Contras Martí Vall. <i>Unitat d'Infeccions de transmissió sexual Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.</i>	
11,10 a 12,15 h.	Mesa II: ¿Enfermedades en vías de eliminación? Moderadores: Pere Godoy. <i>Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Lleida. Lleida.</i> Lluís Valerio. <i>Salut Internacional - PROSICS Metropolitana Nord. Barcelona.</i>		14,15 a 15,00 h.	Ponencia de clausura Moderadores: Joan Pau Millet y Constanza Jacques. <i>Agència de Salut Pública de Barcelona.</i>
	Hepatitis C Andrés Marco. <i>Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona. Barcelona.</i>			Sexo adictivo y enfermedades de transmisión sexual Adolf Tobeña. <i>Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la UAB. Bellaterra.</i>
	Rabia Juan E. Echevarría. <i>Centro Nacional de Microbiología. Madrid.</i>			
	Difteria Magda Campins. <i>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.</i>			

MESA I. Enfermedades que requieren especial alerta

Moderadores: **Diana Pou.** *Unitat de Medicina Tropical de Drassanes Vall d'Hebron. Barcelona.*

Tomás Montalvo. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Gripe aviar

Ana Martínez

Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.

Correspondencia:

Ana Martínez

E-mail: a.martinez@gencat.cat

Es una enfermedad infecciosa de las aves, producida por subtipos del virus gripal A. Puede afectar a varias especies avícolas para el consumo (pollos, pavos, codornices, gallina de guinea, etc.), aves de compañía y aves silvestres. El virus también se ha aislado en diversas especies de animales mamíferos (ratas y ratones, comadreja y hurones, cerdos, gatos, tigres y perros) y en el hombre.

La enfermedad en las aves

La enfermedad en las aves se identificó por primera vez en Italia en 1878. En España, la primera detección tuvo lugar en julio de 2006, en la laguna de un parque periurbano de Vitoria en un somormujo.

Se considera que el reservorio del virus son las aves acuáticas y que la transmisión a las aves domésticas se produce a través de las aves migratorias, no siendo necesario el contacto directo para la transmisión sino que el contacto con las heces contaminadas es el medio más común de transmisión entre aves, siendo también las secreciones aéreas un medio de transmisión importante, especialmente en los gallineros. A temperaturas bajas el virus puede persistir durante mucho tiempo en el ambiente, garantizándose su eliminación a temperaturas de 70^o o superiores.

Los virus de la gripe aviar se dividen en dos grupos en función de su capacidad para causar enfermedad en las aves de corral: los muy patógenos (hiperpatógenos) y los poco patógenos. Los virus hiperpatógenos pocas veces afectan a las aves acuáticas, pero producen tasas de mortalidad elevadas en algunas especies de aves de corral (hasta un 100% en 48 horas). Los virus poco patógenos también pueden ocasionar brotes en las aves de corral, pero no suelen causar enfermedad clínica grave.

En las aves se han identificado diversos subtipos del virus pero una buena parte de los brotes de gripe aviar hiperpatógena han sido causados por los subtipos H5 y H7 del virus A.

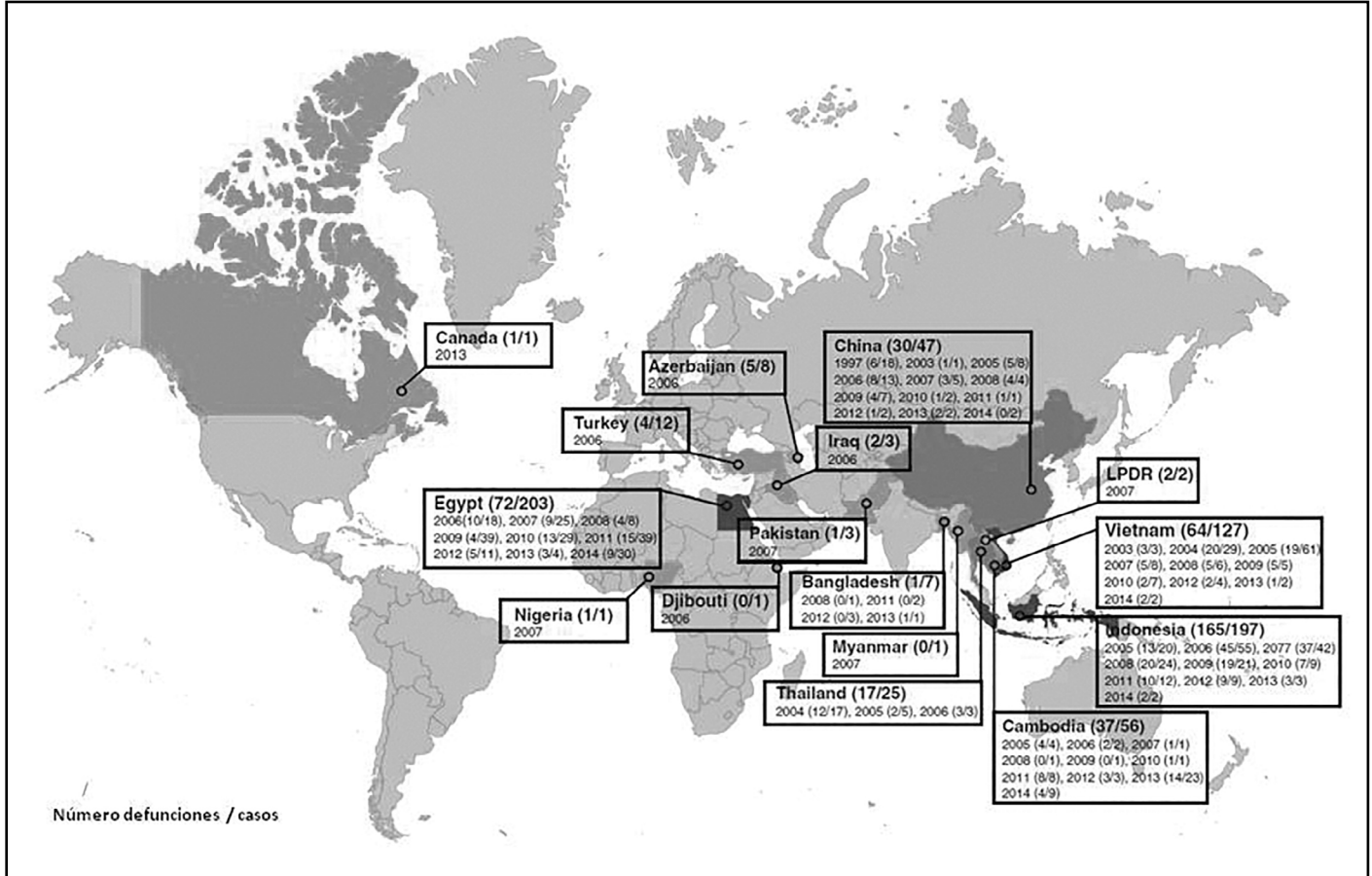
La gripe aviar puede tener importantes repercusiones a diferentes niveles, desde la producción de graves efectos en la economía local y mundial afectando al comercio internacional cuando se producen epidemias de gripe aviar hiperpatógena en aves de corral hasta la posible amenaza que representan para la hombre debido a su capacidad de causar enfermedad humana grave y su potencial pandémico.

La enfermedad en el hombre

La mayoría de virus de la gripe aviar no infectan al ser humano pero algunos, como es el caso del A (H5N1) y A (H7N9) causan infecciones humanas graves. Los casos de infección humana detectados hasta el momento se han relacionado con el contacto directo o indirecto con aves de corral infectadas, vivas o muertas, no habiendo pruebas de transmisión a través de los alimentos bien cocinados. No hay transmisión eficiente entre personas aunque se han detectado algunas pequeñas agrupaciones de casos con limitada y no sostenida transmisión de persona a persona; esta transmisión tan localizada demuestra que el virus no está bien adaptado a los humanos.

En 1997 se detectó la primera infección humana por virus H5N1 en Hong-Kong, afectando a 18 personas de las cuales 6 murieron. Dos años más tarde, en 1999, el virus H9N2 ocasionó dos casos en niños en Hong-Kong. En el año 2003, reapareció el virus H5N1 en Hong-Kong, China y Vietnam, produciendo 6 casos y 5 defunciones, suponiendo el inicio del brote actual, activo en el país. En 2003, un brote de H7N7 en Países Bajos ocasionó 89

Figura 1. Episodios zoonóticos por virus gripales H5N1.



Fuente: KR Short, et al. *One Health* 1;2015:1-13.

casos leves y 1 defunción en un veterinario que había mantenido un contacto estrecho con las aves enfermas. A partir de finales de 2003, se inician diversos brotes H5N1 en aves en países del sudeste asiático, produciéndose una extensión progresiva a países de 3 continentes, así como afectación humana.

Los virus de la gripe aviar A(H5N1) y A(H7N9) son actualmente dos de los virus de la gripe con potencial pandémico.

- **Influenza A(H5N1):** La primera detección del virus se produjo en 1996 en gansos en China y la primera detección en humanos, en 1997 durante un brote de aves de corral en Hong Kong. El virus ha sido detectado en aves de corral y en aves silvestres en más de 50 países de África, Asia, Europa y Medio Oriente. En Asia, 6 países tienen endemia en aves de corral (Bangladesh, China, Egipto, India, Indonesia y Vietnam). Este subtipo ha ocasionado hasta el momento 650 casos en personas de 15 países desde 2003, el 60% de las cuales han muerto. La presentación de los casos está siendo de forma esporádica o en agrupaciones relativamente reducidas más

que de forma masiva, primero en Asia y más tarde en África, Europa y Oriente Medio (Figura 1).

En Canadá se detectó en enero del 2004 la primera infección humana por H5N1 en las Américas pero resultó ser un caso importado de China. El virus asiático no ha sido detectado en EEUU en aves de corral; el virus H5N1 que se ha encontrado en aves silvestres es un nuevo virus mixto (*reassortant*) genéticamente diferente del virus asiático.

- **Influenza A(H7N9):** Desde su primera detección en China en febrero de 2013 se han producido 684 confirmados en humanos con 271 defunciones (40%). Los casos detectados en Malasia y en Canadá son procedentes de China. Desde el 8 de septiembre no se habían detectado casos de infección pero a partir del 6 de octubre se han empezado a detectar nuevos casos coincidiendo con el inicio de lo que se considera la cuarta onda. Los análisis genéticos realizados confirman que su origen se encuentra en el intercambio de material genético entre tres virus aviarios.

Potencial pandémico de los virus

La gran preocupación mundial por las infecciones humanas causadas por virus gripales de origen animal son tanto por los casos y muertes que ocasionan a nivel individual como por su riesgo potencial de adaptación humana y de transmisión interpersonal llegando a producir una pandemia, a pesar de que los riesgos reales para la salud pública de los virus gripales circulantes en aves, cerdos y otros animales no son conocidos completamente.

Las pandemias de gripe se producen por la convergencia de diversos factores clave, necesitándose fundamentalmente para su producción: emergencia o aparición de un virus gripal tipo A "nuevo o diferente" a las cepas humanas previamente circulantes, existencia de una elevada proporción de la población mundial desprotegida, es decir sin inmunidad previa a esa cepa del virus y elevada capacidad de la cepa emergente para transmitirse persona a persona y producir enfermedad clínica.

Parece que los virus A (H5N1) y (H7N9) actualmente circulantes son virus con potencial pandémico pero también existen riesgos de aparición de subtipos de diversas fuentes, teniendo en cuenta que otros subtipos animales han infectado al ser humano (virus aviares H9, y virus porcinos H1 y H3). Así mismo el virus H2 también puede representar una amenaza pandémica.

Las cuatro **pandemias gripales** más conocidas y mejor descritas se han producido por virus de procedencia animal, tres de ellas en el siglo XX y una en el siglo XXI:

- **1918 - H1N1 (gripe española).** Producida por un virus de procedencia aviar
- **1957 - H2N2 (gripe asiática).** Causada por un virus resultante de la reordenación entre un virus humano circulante H2N2 y genes de una cepa de virus aviar
- **1968 - H3N2 (gripe de Hong Kong).** Causada por la reordenación de un virus humano y genes de una cepa de virus aviar
- **2009 - H1N1.** Virus de origen porcino conteniendo 5 segmentos de origen porcino, 2 de origen aviar y 1 humano.

Actualmente no es posible saber cuándo se producirá la próxima pandemia, dónde se originará y cual será el subtipo que la ocasione, lo que imposibilita disponer de vacunas anticipadamente e incide en la necesidad de disponer de sistemas de vigilancia de la gripe que permitan una rápida detección e intervención. También son necesarios programas de vigilancia y control en los animales y sistemas de detección y alerta precoces para prevenir la introducción en las explotaciones y para actuar frente a un posible foco.

Sistemas de vigilancia en Cataluña

En Cataluña se dispone de un **sistema de vigilancia de infecciones respiratorias agudas, entre ellas la gripe** que con su metodología actual está en funcionamiento desde la temporada 1999-2000, el programa **PIDIRAC** (*Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya*). Este sistema está coordinado desde la *Agència de Salut Pública de Catalunya* del *Departament de Salut* y está integrado a nivel nacional en el Sistema de vigilancia de la gripe en España coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología y dentro de éste, a nivel europeo, en el *European Influenza Surveillance Network* coordinado por el *European Center for Disease Prevention and Control*. El sistema PIDIRAC está basado en:

- Red de médicos centinella de atención primaria (de medicina general y pediatras) que recogen indicadores de morbilidad y muestras clínicas de casos sospechosos de gripe.
- Red centinela hospitalaria que recoge indicadores de morbilidad de casos graves confirmados de gripe hospitalizados.
- Indicadores de mortalidad que recogen el número de defunciones ocurridas en Barcelona ciudad y en 6 municipios de la provincia.
- Indicadores microbiológicos, resultantes de los análisis de laboratorio practicados en las muestras de los casos sospechosos recogidas.

Así mismo, en Cataluña se dispone de un **sistema de vigilancia de aves** que se coordina desde el *Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació*. Este sistema engloba diversos programas que actúan según los diferentes objetivos a conseguir:

- Programa de Prevención: evitar el contagio desde las aves salvajes a las aves de corral.
- Programa de Vigilancia en aves silvestres y en aves de corral: detectar precozmente la infección para evitar la propagación entre explotaciones avícolas y minimizar la afectación de aves y personas.
- Plan de Alerta ante la declaración de casos en otros países que representen un riesgo para las aves de Cataluña.
- Plan de Emergencia cuando exista infección probable o confirmada en aves de corral o salvajes en territorio catalán o a menos de 10 Km del mismo.

Es necesario mantener una buena vigilancia y una estrecha colaboración intersectorial entre salud y sanidad animal en todo el mundo para identificar y mitigar los riesgos de aparición de una posible pandemia, teniendo en cuenta que un buen control de la enfermedad en los animales es la primera medida para reducir el riesgo para el ser humano.

Bibliografía

- Short KR, Richard M, Verhagen JH, van Riel D, Schrauwen EJA, van den Brand JMA, et al. One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus. *One Health*. 2015;(1): 1-13.
- Wuethrich B. Chasing the Fickle Swine Flu. *Science*. 2003;299(5612):1502-5.
- Taubenberger JK, Kash JC. Influenza Virus Evolution, Host Adaptation, and Pandemic Formation. *Cell Host & Microbe*. 2010;7(6):440-51.
- Gripe aviar. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/es/
- Programes sanitaris de l'aviram. Disponible en: http://agricultura.gencat.cat/ca/ambits/ramaderia/sanitat-animal/dar_programes_sanitaris_aviram/dar_influenca_aviaria/

Virus West Nile

Jordi Figuerola¹, Ramón Soriguer¹, Josué Martínez de la Puente¹, Santiago Ruíz², Miguel Ángel Jiménez-Clavero³, Ana Vázquez⁴

¹Estación Biológica de Doñana, CSIC. ²Servicio de Control de Mosquitos de la Diputación de Huelva. ³Centro de Investigación en Sanidad Animal, INIA. ⁴Centro Nacional de Microbiología, ISCIII.

Correspondencia:

Jordi Figuerola

E-mail: jordi@ebd.csic.es

El virus *West Nile* es un flavivirus del serogrupo de la encefalitis japonesa transmitido principalmente por mosquitos. Las aves constituyen su reservorio natural, aunque también se han detectado viremias elevadas en reptiles y anfibios. La mayoría de los mamíferos no son hospedadores competentes para el virus aunque pueden ser infectados y desarrollar enfermedad neuroinvasiva.

El virus *West Nile* se detectó por primera vez en una mujer con fiebre en Uganda en 1937. Desde entonces se han ido produciendo brotes esporádicos en Europa y Oriente Medio. En 1999 el virus fue introducido en Nueva York y empezó a extenderse gracias al movimiento de las aves infectadas y en 2005 ya había sido dispersado por toda Norteamérica. Durante esta expansión se produjeron más de 30.000 infecciones diagnosticadas en humanos y cerca de 2.000 casos fatales. En Norteamérica, la circulación del virus *West Nile* se asocia a mortalidades de aves que suelen iniciarse algunas semanas antes de la detección de los primeros casos de infección en humanos.

En Europa, el virus *West Nile* viene produciendo pequeños brotes en distintos países. En la última década la frecuencia de estos brotes parece haber aumentado. Debido al tamaño y distribución geográfica de estos brotes, en muchos casos se ha considerado que eran debidos a la introducción en primavera del virus desde África por aves migratorias. Sin embargo, el análisis

de las secuencias de los virus aislados hasta el momento sugiere que estos brotes son el resultado de un número muy limitado de introducciones independientes y a la posterior expansión del virus a través de Europa. Todos los casos de enfermedad por el virus *West Nile* detectados en Europa en la actualidad podrían explicarse por un número reducido de introducciones de virus del linaje 1 y dos introducciones independientes de virus linaje 2 desde África. Factores como una elevada temperatura, inviernos/primaveras lluviosas y veranos secos o la presencia de cultivos inundados y bosques fragmentados mezclados con zonas hábitats se asociarían a una mayor frecuencia de infecciones en humanos.

En España se han registrado tres casos de *West Nile* en humanos, uno en 2004 en la provincia de Badajoz y dos en 2010 en la provincia de Cádiz. Sin embargo, el análisis de la prevalencia de anticuerpos frente al virus *West Nile* en aves silvestres y caballos confirma la circulación de este virus al menos desde el 2003. Por lo tanto el virus *West Nile* se puede considerar endémico en algunas zonas de España, al igual que sucede en países como Austria, Grecia, Hungría, Italia o Rumania. La detección de flavivirus en mosquitos ha confirmado la circulación de los virus *West Nile* de linaje 1 y Usutu en Andalucía así como la detección de un nuevo linaje del virus *West Nile* que hasta el momento no se ha asociado a ningún caso de enfermedad ni en humanos ni en animales.

Figura 1. Áreas con casos de enfermedad debida a infección por el virus West Nile en humanos.



Fuente: ECDC.

En el caso de Andalucía occidental llama la atención la elevada prevalencia de anticuerpos en las aves silvestres en relación al reducido número de humanos infectados. Mediante el estudio del comportamiento alimentario de los mosquitos hemos podido comparar, en distintas localidades y para distintas especies de mosquito, el riesgo de transmisión del virus *West Nile* para las aves, caballos y humanos. El riesgo de transmisión de este virus a humanos dependerá, entre otros factores, de la abundancia de cada especie de mosquito, la competencia vectorial de esa especie y la proporción de alimentaciones sobre vertebrados competentes para el virus y sobre humanos. La competencia vectorial corresponde a la proporción de picaduras por un mosquito infectado que darán lugar a nuevas infecciones. Mediante la amplificación de un fragmento del ADN mitocondrial de la sangre de vertebrado contenida en el abdomen de las hembras de mosquito alimentadas pudimos determinar el origen de la sangre. El cálculo de los riesgos de transmisión relativos para aves, caballos y humanos confirmó que el riesgo de transmisión era muy elevado para las aves. Las especies de mosquitos *Culex perexiguus*, *Culex modestus* y *Culex pipiens* se identificaron como

las principales transmisoras del virus entre aves. El riesgo de transmisión a caballos fue mucho menor, siendo *Culex perexiguus* la especie de mosquito con mayor riesgo de transmisión. Por último, el riesgo de transmisión a humanos en las localidades estudiadas fue muy bajo, siendo *Culex pipiens* la especie con mayor riesgo para la transmisión del virus a humanos.

La introducción de nuevas especies de mosquitos puede afectar el riesgo de transmisión de virus transmitidos por vectores. Por este motivo analizamos el riesgo de transmisión de *West Nile* que ha supuesto la llegada del mosquito tigre (*Aedes albopictus*) a Barcelona. Todas las hembras de mosquito tigre analizadas se habían alimentado sobre humano, lo cual sugiere que este mosquito no juega un papel importante en la transmisión del virus *West Nile*. No sucede lo mismo para la transmisión de otros virus que se transmiten por picaduras de mosquitos entre humanos como Dengue o Chikungunya. Debido a esta elevada preferencia por alimentarse de sangre de humanos pueden facilitar la transmisión de estos virus a partir de personas infectadas.

En resumen, el virus *West Nile* es endémico en muchos países europeos, donde en muchos casos circula sin que se detecten

casos de enfermedad en humanos. Factores como la abundancia de distintas especies de vectores y el comportamiento alimentario de los mosquitos se asocian a cambios en el riesgo de transmisión del virus a humanos y otras especies de animales.

Bibliografía recomendada

- Marcantonio M, Rizzoli A, Metz M, Rosa R, Marini G, Chadwick E, *et al.* Identifying the environmental conditions favouring West Nile virus outbreaks in Europe. *Plos One*. 2015.
- Muñoz J, Ruiz S, Soriguer R, Alcaide M, Viana DS, Roiz D, *et al.* Feeding patterns of potential West Nile virus vectors in South-West Spain. *Plos One*. 2012.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, Koraka P, *et al.* The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance*. 2015.
- Sotelo E, Fernández-Pinero J, Llorente F, Vázquez A, Moreno A, Agüero M, *et al.* Phylogenetic relationships of Western Mediterranean West Nile virus strains (1996-2010) using full-length genome sequences: single or multiple introductions? *Journal of General Virology*. 2011;92:2512-22.
- Zeller H, Schuffenecker I. West nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;23:147-56.

Malaria

José Muñoz

MD, PhD. Servicio de Salud Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. Instituto de Salud Global de Barcelona.

Correspondencia:

José Muñoz

E-mail: jose.munoz@isglobal.org

Recientes publicaciones indican una clara disminución de la incidencia de malaria, en especial por *Plasmodium falciparum*, en la mayoría de países endémicos. Datos de África Subsahariana en los que se comparan cifras del año 2000 con las actuales del 2015 muestran una reducción en la prevalencia de *P. falciparum* del 50%, y una disminución del 40% en la incidencia de casos clínicos de malaria por *P. falciparum*¹. Se estima que las intervenciones que se han realizado para el control de malaria en países endémicos de África Subsahariana han evitado más de 600 millones de casos clínicos de malaria desde el año 2000. A las redes mosquiteras impregnadas, la intervención que más ha contribuido, se le atribuyen el 68% de los casos evitados, mientras que las otras dos grandes intervenciones, la introducción de las combinaciones de artemisina y los insecticidas domiciliarios, han contribuido en aproximadamente un 19% y 13% respectivamente. En análisis específicos por país, se observa una tendencia general a la disminución de la incidencia de malaria, aunque en algunos países

(por ejemplo Burkina Faso o Mozambique) de forma más exitosa que en otros (como Mali o Madagascar).

Análisis recientes de la incidencia de la malaria por *P. falciparum* importada a Europa no muestran sin embargo esta tendencia a la disminución, y de hecho hay una leve tendencia al alza². Según la OMS en Europa se notifican entre 4.000 y 6.000 casos anuales de malaria, en los que España contribuye aproximadamente con un 8-10%. La malaria sigue siendo una de las principales enfermedades infecciosas del viajero internacional, especialmente en el colectivo de los llamados VRF (en inglés "visiting friends and relatives") y en aquellos que provienen de África Subsahariana².

Es importante recordar que la malaria sigue siendo una enfermedad prevenible, y de hecho aquellos viajeros que realizan consejo al viajero (como una aproximación a la toma de fármacos antipalúdicos como profilaxis) tienen un riesgo aproximadamente un 70% menor de padecer malaria por *P. falciparum*, así como

también de padecer hepatitis aguda o VIH. El acudir a consejo al viajero no parece ser un elemento protector, sin embargo, para la adquisición de la diarrea del viajero². Sin embargo sabemos que un porcentaje bajo de los viajeros realiza consejo al viajero o quimioprofilaxis antipalúdica, existen diferencias entre el tipo de viajero: se estima que sólo el 40-50% de los viajeros realizan consejo al viajero, y este porcentaje disminuye al 20-25% en el colectivo de "VFR".

Recientes discusiones de expertos en el seno de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMETS) han certificado el uso del artesunato intravenoso como primera elección para el tratamiento de la malaria importada con criterios de gravedad³. A pesar de la poca experiencia acumulada, una serie de ensayos clínicos y de meta-análisis muestran que la administración de *artesunato iv* reduce la mortalidad por malaria grave en un 39% en adultos, y un 24% en niños, cuando se compara con el uso de quinina en monoterapia. A pesar de que se han

descrito algunos efectos adversos con el uso de *artesunato iv*, el más frecuente la presencia de anemia hemolítica diferida tras su administración, este fármaco debe estar disponible en todos aquellos centros de salud donde se deban tratar casos de malaria con criterios de gravedad.

Bibliografía

1. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al.* The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015;526(7572):207-11.
2. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, *et al.*; EuroTravNet. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):55-64
3. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, *et al.* Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMETS). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(6):e1-e13.

L'epidèmia per virus Ebola a Àfrica Occidental; millors assolides i nous reptes

Josep M Jansà

Cap Secció Epidèmic Intelligence & Response; Centre Europeu de Prevenció i control de malalties (ECDC).

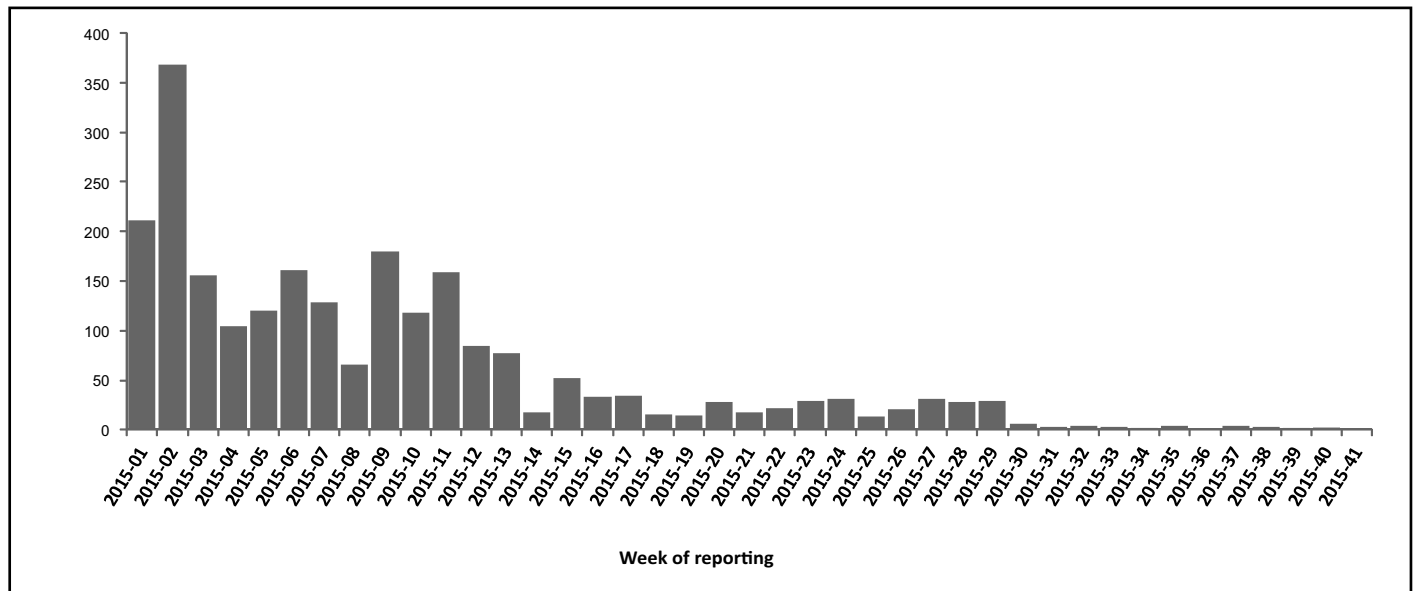
Correspondència:

Josep M^a Jansà

E-mail: Josep.Jansa@ecdc.europa.eu

El 26 de Desembre de 2013 un infant de 2 anys habitant d'un poblet de Guinea, va contraure una malaltia desconeguda caracteritzada per febre, vòmits i femtes negres. Dos dies mes tard moria sense diagnòstic. Investigacions retrospectives van identificar aquest infant com el primer cas de Malaltia per Virus Ebola (MVE) detectat a Àfrica Occidental¹. Des de la notificació dels primers episodis el mes de març de 2014 fins el 12 d'Octubre de 2015, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha reconegut 28.427 casos (confirmats, probables i sospitosos) incloent 11.297 morts relacionades amb l'epidèmia per MVE a Àfrica Occidental². D'ençà la identificació dels dos primer brots epidèmics relacionats amb aquesta malaltia entre els mesos de Juny i Novembre de 1976 a Sudan i la República Democràtica del Congo (DRC)³ aquest

és amb diferència el brot més gran detectat fins a la data. Per aquest motiu, malgrat el gran nombre de víctimes provocades per l'epidèmia, l'elevat nombre de supervivents en l'àrea afectada (Guinea, Liberia i Sierra Leona) i en els altres 7 països que han notificat casos; Itàlia [1], Mali [8], Nigèria [20], Senegal [1], Estat espanyol [1], Regne Unit [1] i els EUA [4], obre nous interrogants sobre la seva possible evolució a mig i llarg termini. En aquest sentit, el 9 d'octubre de 2015 el Regne Unit va notificar una inesperada complicació tardana en una infermera que havia estat diagnosticada d'Ebola el 29 de Desembre de 2014, després de tornar de Sierra Leona. La malalta va ser tractada amb plasma d'un pacient curat i amb un tractament farmacològic experimental estretament relacionat amb el fármac ZMappTM, essent

Figura 1. Distribució de casos confirmats a Guinea, Sierra Leone i Liberia, setmanes 1- 41. 2015.

Font; ECDC

donada d'alta el 24 de gener de 2015. Aquest seria el primer cas detectat de possibles complicacions tardanes de la MVE, essent prematur determinar possibles implicacions per al conjunt dels supervivents de la malaltia.

Tornant a l'anàlisi de la situació en els països afectats, cal destacar com a avenços assolits en l'aplicació de les mesures de resposta, la ràpida seqüenciació dels virus circulants, les millores en l'atenció clínica i terapèutica als malalts i els progressos en la identificació, descripció i actualització de les cadenes de transmissió. Quant a l'anàlisi sobre l'evolució de l'epidèmia a Guinea, un dels aspectes en els que progressivament hi ha més consens, és l'impacte positiu de l'assaig vacunal en fase 3, adreçat a provar l'efectivitat de la vacuna rVSV-ZEBOV front al virus Ebola⁴. Aquest assaig iniciat el mes d'abril de 2015 vacunant els contactes i els contactes de contactes mitjançant una estratègia de vacunació en cercles, continua en l'actualitat i ha estat estès a Sierra Leona.

Una de les claus per entendre la magnitud i l'impacte d'aquesta epidèmia, ha estat la gestió de les mesures de prevenció i control adreçades a la població i l'efecte de les anomenades reticències o resistències de moltes comunitats locals, front a les recomanacions difoses pels organismes internacionals i els responsables polítics dels països afectats. Els missatges i les informacions transmeses a la població, els rols i les actuacions dels diversos actors (organismes internacionals, ONGs, autoritats polítiques, líders comunitaris, líders locals) la difusió de rumors i informacions falses a través de les xarxes socials, SMS, vídeos i

mitjançant el boca orella (*els blancs son els portadors de la malaltia, els vehicles dels organismes internacionals estan contaminats, els centres de tractament d'Ebola realitzen tràfic d'òrgans de les persones ateses, la MVE es una invenció política adreçada a eliminar la població...*) han estat claus per entendre els episodis de bloqueig i violència front els equips implicats en les tasques de resposta. També la possible instrumentació política de l'epidèmia per desacreditar el govern i la desconfiança en les autoritats i els organismes públics han estat esmentats com a elements que haurien dificultat la implantació i acceptació de les mesures adreçades al control de l'epidèmia.

Amb tot, les estratègies aplicades en els tres països afectats han estat diferents, cosa que a més de la diversitat territorial i poblacional -Guinea té una superfície superior a la de Liberia i Sierra Leona junts i una població una mica inferior al total de la suma dels dos altres països- ha representat diferències en l'evolució de l'epidèmia. Així, mentre que la OMS declarava Libèria com a país lliure de la malaltia el 9 de maig de 2015, i novament el 3 de setembre després de la detecció d'un cas esporàdic el 22 de juliol, Guinea i Sierra Leona segueixen essent considerats com a països afectats l'Octubre de 2015, malgrat l'absència de nous diagnòstics durant les darreres setmanes (Sierra Leona setmana 37 i Guinea setmana 40).

Malgrat totes les limitacions esmentades en la literatura científica, informes d'ONGs (5) i d'organismes internacionals i mitjans de comunicació, La combinació dels elements esmentats junta-

ment amb el gran desplegament de recursos sobre el territori i en l'àmbit internacional, permeten finalment entreveure la fi de l'epidèmia. Tal s'acostuma a concloure en aquestes situacions, cal esperar que les lliçons apreses durant aquests dos anys, serveixin per millorar la gestió i reduir l'impacte de futures epidèmies.

Bibliografia

1. World Health Organization. Emergencies preparedness response. Ground zero in Guinea: the Ebola outbreak smoulders – undetected – for more than 3 months. Geneva: WHO; 2015 [cited 2015 October 13]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-6-months/guinea/en/>.
2. World Health Organization. Ebola data and statistics: Latest available situation summary, 13 October 2015 [Geneva]: WHO; 2015 [cited 2015 October 13]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view ebola-sitrep ebola-summary-20151013?lang=en>.
3. Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Delicat A, Yaba P, *et al*. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2005;7(7-8):1005-14.
4. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, *et al*. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015;386(9996):857-66.
5. Vogel L. Ebola epidemic outpacing response: MSF. *CMAJ*. 2014.

MESA II. ¿Enfermedades en vías de eliminación?

Moderadores: **Pere Godoy.** *Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Lleida. Lleida.*

Lluís Valerio. *Salut Internacional - PROSICS Metropolitana Nord. Barcelona.*

Hepatitis C

Andrés Marco

Programa VIH y Hepatitis Víricas. Ciber Epidemiología y Salud Pública. EAPP Model. Institut Català de la Salut.

Correspondencia:

Andrés Marco

E-mail: amarco@aspb.cat

La infección por el virus de la hepatitis C es de conocimiento relativamente reciente ya que el agente viral fue aislado en 1989, hace poco más de 25 años. La mayoría de las formas agudas de esta infección pasan desapercibidas, pero una alta proporción (70-85%) evolucionan a hepatitis crónica y algunas de éstas, tras un periodo variable de años, dan lugar a cirrosis y cáncer hepático. El objetivo del tratamiento es, por lo tanto, eliminar la infección con el fin de prevenir la aparición de complicaciones y evitar el riesgo de muerte. Los primeros tratamientos farmacológicos para la hepatitis C crónica se realizaron con interferon- α estándar y se iniciaron a finales de la década de los ochenta¹. Más tarde se utilizó la combinación de interferon- α estándar o de interferon- α pegilado con ribavirina obteniéndose modestos resultados de eficacia, sobre todo en algunos genotipos y en coinfectados por el VIH. Sin embargo, la reciente aparición de los fármacos antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación, cómodos, poco o nada tóxicos, de corta duración de tratamiento (habitualmente de 8 a 24 semanas) y enormemente eficaces (>90-100% según las cohortes y combinaciones empleadas) ha transformado las expectativas de curación y han planteado ambiciosos objetivos de salud pública como el control y la eliminación de la infección, mientras que la erradicación se estima mucho más complicada (Tabla 1). Estos objetivos ha llevado a la OMS a pedir a los Gobiernos la implantación de Programas Nacionales para erradicar ésta y otras infecciones hepáticas virales, así como a solicitar la implementación de una estrategia global con el fin de reducir en un 90 por ciento los nuevos casos de hepatitis C en 2030².

Los modelos con estrategias de salud pública basados sobre todo en un incremento del diagnóstico de la hepatitis C y en la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales orales predicen

Tabla 1. Concepto de control, eliminación y erradicación.

- **Control:** Disminuir la incidencia de cirrosis y hepatocarcinoma, así como la incidencia de infección por VHC.
- **Eliminación:** Alcanzar la incidencia cero en infección por VHC y una disminución importante de cirrosis y hepatocarcinoma en un área específica. El concepto de eliminación hace referencia a hacer desaparecer el virus en un área determinada, región o población definida, como un estado o país.
- **Erradicación:** Alcanzar la incidencia cero en infección por VHC y una disminución importante de cirrosis y hepatocarcinoma a nivel mundial. El concepto erradicación significa borrar el VHC de la Tierra como se ha hecho únicamente con la viruela y la peste bovina hasta el momento.

un escenario de notable reducción de la carga de enfermedad por VHC en los próximos 10-20 años. Esta reducción lamentablemente no será homogénea a escala mundial, ya que los recursos de enfrentamiento frente a la enfermedad son muy dispares y con enormes limitaciones en los países de baja renta. Sin embargo, en España la eliminación del VHC es un objetivo realista a medio-largo plazo. La adecuada implementación del Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud³, de 21 de mayo de 2015, y el desarrollo de todas las líneas estratégicas, así como el compromiso de la Sociedad y las instituciones son claves para poder conseguirlo.

Bibliografía

1. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, *et al.* Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1989; 321:1506-10.

2. Cumbre Mundial en Escocia: La OMS pide desarrollar programas nacionales para erradicar las hepatitis B y C. En: <http://asscat-hepatitis.org/blog/cumbre-mundial-en-escocia-la-oms-pide-desarrollar-programas-nacionales-para-erradicar-las-hepatitis-b-y-c/> (acceso en octubre de 2015).
3. Secretaría General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. En: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf (acceso en octubre de 2015).

Rabia

Juan E. Echevarría

Centro Nacional de Microbiología. Madrid.

Correspondencia:

Juan E. Echevarría

E-mail: jeecheva@isciii.es

Aunque la gran mayoría de los de 60.000 casos de rabia humana que se producen en el mundo son causados por el virus de la rabia transmitido por el perro, hoy día se conocen un total de quince lisavirus relacionados con la rabia. Aunque la mayoría de los mamíferos son susceptibles de infectarse por el virus de la rabia, únicamente los carnívoros pueden actuar de reservorios y mantener el virus en la naturaleza. La rabia urbana es mantenida por el perro, mientras que la rabia salvaje depende de diferentes especies propias de cada región biogeográfica. Otros animales domésticos actúan como hospedadores ocasionales, pudiendo transmitir la rabia al hombre de manera esporádica. La profilaxis post-exposición se aplica a las personas expuestas a animales infectados y es la misma independientemente de la naturaleza del animal agresor, aplicándose pautas más o menos completas según el grado de severidad del contacto. El control de la rabia urbana se basa en el control de las poblaciones de perros y gatos y en su vacunación. El de la rabia en carnívoros salvajes se plantea en territorios donde se ha logrado controlar o eliminar la rabia urbana, como es el caso de los países europeos afectados la rabia vulpina y se basa en la vacunación con cebos dispersados a pie o desde el aire conteniendo cepas vacuales atenuadas o recombinantes.

La rabia canina fue desapareciendo de la mayoría de Europa a lo largo de la primera mitad del siglo XX, sin embargo, durante la segunda guerra mundial se inició una epizootia en zorros que,

desde el área fronteriza entre Rusia y Polonia, fue extendiéndose en un avance paulatino hasta las costas occidentales y el sur de Francia. A principios de los años 90 parecía inevitable la llegada de la rabia a los Pirineos y a España. Sin embargo, la vacunación de zorros mediante cebos practicada por países como Francia, iba a permitir detener su avance y barrerla de vuelta prácticamente hacia su lugar de origen a día de hoy. Todavía se siguen produciendo algunos casos de rabia humana en países europeos endémicos, así como otros importados en países libres. Asimismo, se ha producido en Alemania un brote asociado a un trasplante múltiple de órganos procedentes de una donante infectada que adquirió la infección en India sin que le fuese diagnosticada.

España, en los años 40 del pasado siglo declaraba cientos de casos de rabia animal y en torno a 20-40 casos humanos anualmente, cifras que muestran la importancia de la rabia como problema sanitario en aquellos tiempos. Se trataba de rabia urbana con el perro como reservorio y principal vector. La lucha sostenida y tenaz contra la rabia a través del control de poblaciones de perros vagabundos y la vacunación de perros y gatos permitió su erradicación en el año 1966, durante el cual por primera vez no se declaró ningún caso. Sin embargo, nueve años después, en 1975, se declaró un brote en la provincia de Málaga que afectó a más de 120 animales, en su mayoría perros y que costó la vida a una persona. El brote se dio por finalizado en 1978. A partir de este momento se refuerza en España el sistema de

vigilancia de rabia, en virtud del cual se ha podido ir asegurando la ausencia de la enfermedad en todo el territorio, a excepción de Ceuta y Melilla, donde se producen casos importados desde Marruecos de forma regular, aunque con tendencia a la baja. Entre 2001 y 2010 se han registrado 16 episodios de importación ilegal de perros infectados por rabia en la UE, fundamentalmente a Francia, con nueve eventos y a Alemania con cuatro. Marruecos fue el país de origen en la mitad de los casos, muchos de los cuales atravesaron territorio español incubando el virus antes de llegar a su destino. El día uno de junio de 2013 un perro agredía a varias personas en Toledo. El animal fue abatido por la policía y enviado al laboratorio para su análisis dando resultado positivo. Sus dueños, residentes en Barcelona, habían viajado a Marruecos con el perro identificado y vacunado pero sin cumplir el resto de los requisitos exigidos, encaminados a asegurar la eficacia de la inmunización. Allí permanecieron varios meses durante los cuales el perro se infectó, siendo introducido ilegalmente al animal por la frontera de Ceuta tras ser rechazados con anterioridad en Algeciras. De acuerdo al plan de contingencia contra la rabia en animales domésticos, hubo que poner durante seis meses en alerta de nivel 1 a Toledo y a otras áreas en Cataluña y Aragón, por donde había transitado el perro durante el período potencial de infectividad. Afortunadamente no se produjeron casos secundarios a éste que era el primer caso de rabia en la Península Ibérica en 35 años. Un año más tarde, en 2014 se declaraba un caso de rabia humana en Valdemoro (Madrid) en una mujer marroquí que se había infectado meses atrás en su país de origen, en lo que constituyó el primer caso humano de rabia en la Península en 39 años.

América es el único donde los murciélagos son también reservorios del virus de la rabia clásica. En el resto de los continentes los murciélagos están infectados por otros lisavirus que solo se transmiten de forma esporádica al hombre y otros carnívoros. Se siguen acumulando evidencias de que, a diferencia de lo que ocurre con otros mamíferos, para los que los lisavirus resultan letales, la mayoría de los murciélagos sobreviven a la infección. Los quirópteros, pues, son los mamíferos que albergan una mayor diversidad de lisavirus y los que mejor están adaptados a ellos, todo lo cual sugiere que son los que han compartido una historia

evolutiva común más larga con estos virus, hipótesis ésta bien soportada por los análisis filogenéticos. La rabia, pues, fue transmitida por los murciélagos a otros mamíferos en un momento incierto del pasado y en algún lugar que también desconocemos. La rabia de murciélagos se conoce en Europa desde los años 50 del siglo XX, pero no dejó de ser una curiosidad académica hasta que en 1986 se diagnosticó el primer caso de rabia humana transmitida por murciélagos, en un zoólogo Suizo con un largo historial de exposiciones que desarrolló la enfermedad en Finlandia por lisavirus europeo tipo 2. La investigación de muestras de archivo permitió diagnosticar dos casos más, esta vez por lisavirus tipo, 1 en Rusia y Ucrania. A consecuencia de estos hallazgos, se creó un sistema de vigilancia en muchos países y hoy ya hay más de 1.000 casos de murciélagos infectados declarados en Europa. Únicamente se ha tenido que lamentar un solo caso humano más, en un voluntario de un centro de recuperación de fauna escocés en 2002, en lo que supuso el primer caso de rabia humana autóctona en Reino Unido desde 1902. El 95% de los murciélagos infectados completamente caracterizados han sido de una sola especie, *Eptesicus serotinus* o murciélago hortelano, infectados por lisavirus europeo de murciélago tipo 1. Actualmente se conocen otros cuatro lisavirus asociados a murciélagos en Europa. En España se han detectado más de treinta murciélagos infectados, casi todos ellos *Eptesicus serotinus* (Cataluña) y *Eptesicus isabellinus* (Andalucía, Extremadura, Murcia) infectados por virus europeo tipo 1. Hace tres años, en un murciélago de cueva (*Miniopterus schreibersii*) ingresado en un centro de recuperación de fauna tras ser recogido en una nave industrial de la ciudad de Lleida se detectó en 2011 un nuevo lisavirus, que hemos denominado lisavirus de murciélago Lleida. Nunca se ha declarado ningún caso de rabia humana transmitida por murciélagos en España.

En consecuencia, la rabia de murciélagos es una enfermedad endémica que no puede ser eliminada y la rabia canina está eliminada, pero es susceptible de ser importada en cualquier momento con consecuencias que serán más o menos graves dependiendo de cómo se mantengan las coberturas vacunales en la población canina.

Difteria

Magda Campins Martí

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Magda Campins Martí

E-mail: mcampins@vhebron.net

La difteria ha estado eliminada en España durante casi 30 años, debido a la alta cobertura de vacunación alcanzada en los niños. El último caso registrado fue en 1986 en España y en 1983 en Cataluña (Figura 1 y Tabla 1).

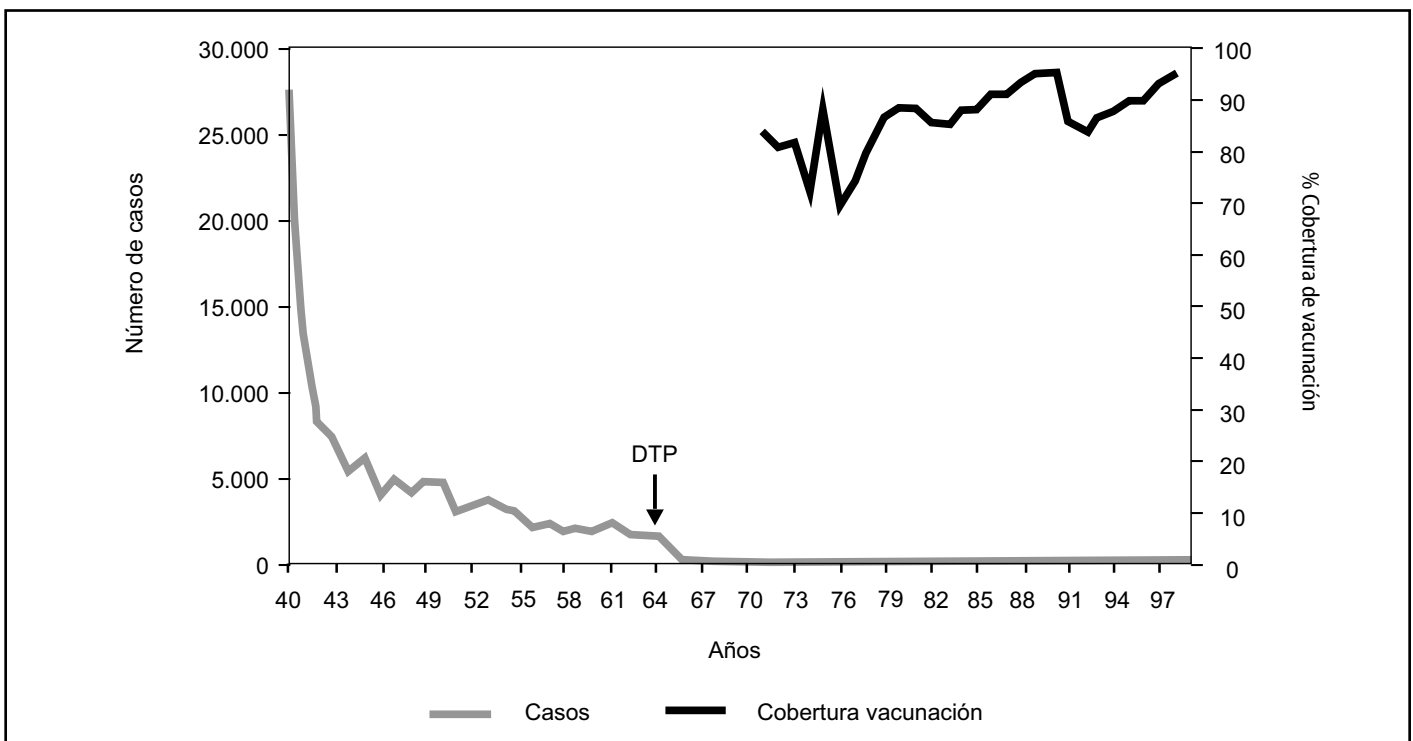
El 28 de mayo de 2015, un niño no vacunado de 6 años de edad consultó al servicio de urgencias del Hospital de Olot por historia de cuatro días de evolución de odinofagia, malestar general, fiebre y aumento progresivo del diámetro del cuello. La exploración física mostró pseudo-membranas que cubrían las amígdalas. El 30 de mayo se confirmó por PCR la presencia de *Corynebacterium diphtheriae* productora de toxina. El niño fue

trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos del Hospital Universitari Vall d'Hebron donde a pesar del tratamiento con penicilina G, administración de antitoxina diftérica equina (DAT) y soporte vital intensivo, desarrolló miocarditis, insuficiencia renal y finalmente murió el 27 de junio.

El estudio de contactos permitió detectar la presencia de 8 niños y 1 adulto, todos vacunados, portadores asintomáticos de *C. diphtheriae* productora de toxina, con idéntico patrón de antibiograma que el caso.

Las dificultades surgidas para el manejo clínico del caso, así como la investigación epidemiológica llevada a cabo, han per-

Figura 1. Difteria: España, 1940-1999. Casos anuales y cobertura de vacunación.



Fuente: Centro Nacional Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Tabla 1. Impacto de la vacunación en España (1930-2009).

Enfermedad	Año máxima incidencia	Nº casos	Nº casos año 2010	% cambio
Tos ferina	1985	60.564	722	98,8
Tétanos	1983	90	8	91,1
Difteria*	1940	27.517	0	100
Poliomielitis	1959	2.132	0	100
Sarampión	1983	301.319	274	99,9
Rubéola	1983	161.772	10	99,9
Parotiditis	1984	286.887	2.521	99,3

*Último caso en España: 1986. Último caso en Cataluña: 1983.

Fuente: Instituto de Salud Carlos III. Elaboración: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

mitido detectar retos importantes a nivel europeo que indican la necesidad de mejorar la preparación contra la difteria en la Unión Europea.

Se destacan a continuación las lecciones aprendidas y los desafíos para la gestión clínica, la preparación y respuesta de salud pública:

- Garantizar la accesibilidad a DAT para su administración precoz a los pacientes con sospecha de difteria.
- Garantizar la disponibilidad de técnicas microbiológicas y kits apropiados a nivel local para el transporte de las muestras al laboratorio de referencia.

- Disponer de registros generales de vacunación informatizados para facilitar la detección precoz de las agrupaciones de personas no vacunadas y la puesta en marcha de estrategias para mejorar la cobertura de vacunación en estos grupos.
- Asegurar la formación continuada de los médicos en algunas enfermedades prevenibles casi olvidadas como la difteria o la poliomiélitis, para garantizar su detección y diagnóstico precoces.

MESA III. Infecciones prevenibles mediante vacunación

Moderadores: **Juan Bellido.** *Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón.*

Lluís Urbiztondo. *Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.*

Tos ferina

Cristina Rius Gibert

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Cristina Rius

E-mail: crius@aspb.cat

La tos ferina es una infección respiratoria aguda causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Clínicamente se caracteriza por tos persistente acompañada de paroxismos tusígenos, estridor inspiratorio, vómitos post tusígenos y apneas. La presentación clínica puede ser variable dependiendo básicamente de la edad y del estado de vacunación: mientras en menores de 6 meses puede ser grave y requerir hospitalización, en adolescentes y adultos suele ser más leve. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por contacto directo con una persona infectada.

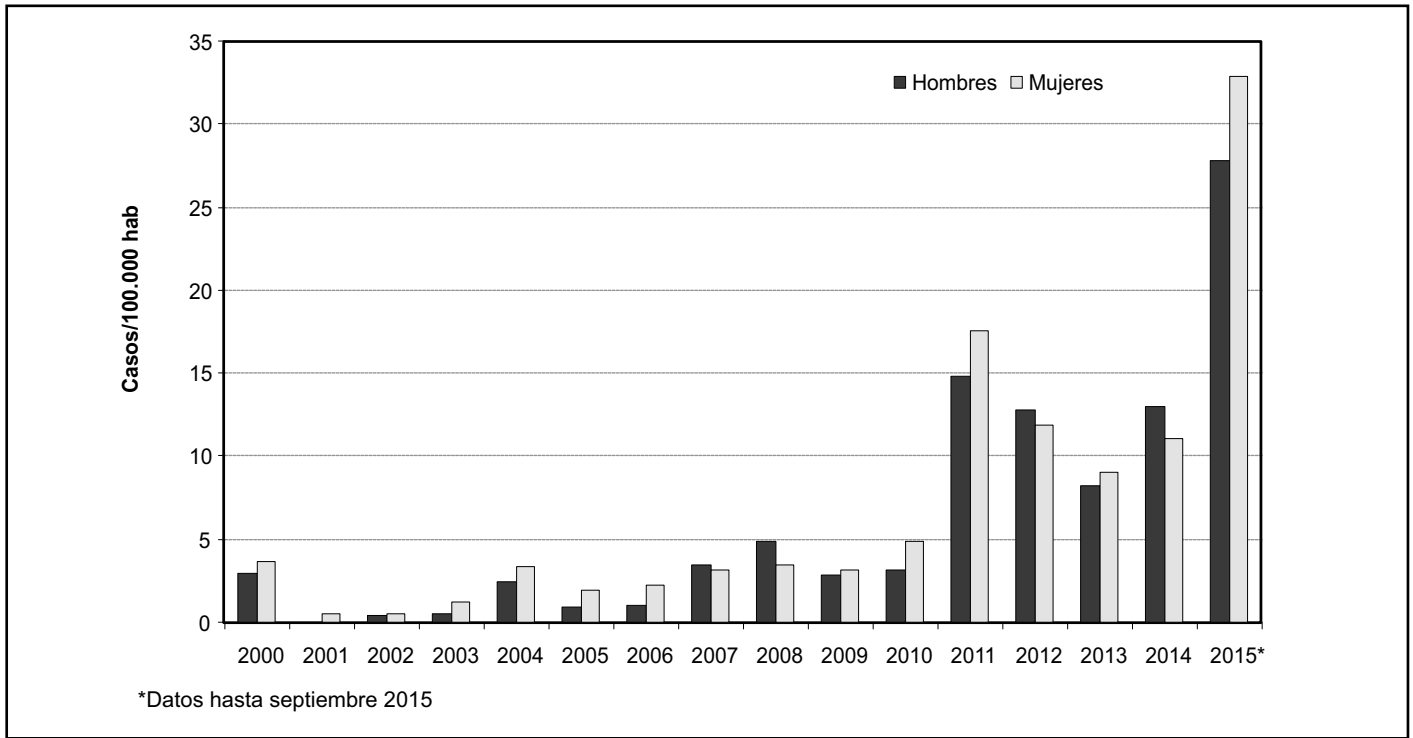
La vacunación es la estrategia de salud pública más eficaz para el control de la transmisión. La primera aprobación de la vacuna fue en los años 40s, y su administración a las poblaciones de diferentes países, comportó un importante impacto en la incidencia, la morbilidad y la mortalidad. En España la primera vacuna con componente pertúsico se comercializó en los años 60 y desde 1965 se realizaron campañas de vacunación. Se incluyó en el calendario vacunal en 1975 en forma de 3 dosis de vacuna, añadiendo una 4a dosis en 1996 y una 5a en 2001. A partir de 2005 se introduce el componente acelular de la tos ferina en sustitución de la vacuna de células enteras. Este es el calendario vacunal vigente en todas las comunidades autónomas aunque pueden existir pequeñas variaciones. Con la sistematización de la vacunación y con el incremento de las coberturas vacunales por encima del 95% el impacto en la incidencia y en la mortalidad es muy importante.

Recientemente, en nuestro ámbito así como en otros países con políticas vacunales similares la tos ferina esta aumentando. Según el último *Annual Epidemiological Report* del ECDC en 2012

se registró una tasa de incidencia de tos ferina de 10,93 casos por 100.000 habitantes que duplicó la tasa de 5,67 casos por 100.000 habitantes registrada en 2008. A pesar de la existencia de variabilidad entre países debida a la existencia de distintos sistemas de vigilancia, distintos métodos diagnósticos o distintas coberturas de vacunación hay que destacar las elevadas tasas de países como Noruega (85,18 casos por 100.000 habitantes) o Holanda (76,91 casos por 100.000 habitantes). En España hasta el año 2010 se mantiene un patrón bastante estable con tasas de incidencia por debajo de los 2 casos por 100.000 habitantes y con aparición de epidemias cada 3-5 años. A partir de 2011 se observa un incremento de casos situándose la incidencia en 7,45 casos por 100.000 habitantes en 2012 y en 7,17 casos por 100.000 habitantes en 2014 (datos provisionales) siendo afectados básicamente los menores de 1 año. Una de las comunidades autónomas más afectadas ha sido Cataluña. En Cataluña desde 1993 hasta 2010 se ha observado una tendencia estable situándose las incidencias por debajo de los 4,5 casos por 100.000 habitantes. En el año 2011 y 2012 se han quintuplicado las tasas llegando a los 20,9 y 15,6 casos por 100.000 habitantes respectivamente y con afectación principal de los menores de 1 año.

En la ciudad de Barcelona la tasa de incidencia de tos ferina mostrado valores por debajo de 4 casos por 100.000 habitantes durante el período 2000 a 2010. A partir de 2011 se observa un incremento muy importante que alcanza su máximo en 2015 (datos hasta septiembre) con una tasa de 30,5 casos por 100.000 habitantes sin una distribución diferenciada por sexos (Figura 1). La distribución por edad muestra las mayores incidencias en el

Figura 1. Evolución temporal de la tasa de incidencia de tos ferina según sexo. Barcelona, 2000-2015.



Fuente: Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

grupo de menores de 1 año oscilando los valores desde 469,9 casos por 100.000 habitantes el año 2011 a 206,7 casos por 100.000 habitantes el año 2014. En 2015 la incidencia en el grupo de menores de 1 año es de 439,2 casos por 100.000 habitantes registrándose en los grupos de edad de 5-14 años tasas más elevadas que en años anteriores. La sintomatología característica se presentó en un 53,5% (688 casos) que se confirmaron en un 87,5%. De los casos sin clínica característica se confirmaron un 92,2%. Del total de casos del periodo 116 (9%) requirieron ingreso hospitalario y de estos el 89,6% (104 casos) eran menores de 1 año. En total se produjeron dos defunciones: una niña de 8 años y un niño de 18 días.

En relación al diagnóstico, un 73,4% (944 casos) se confirmaron por pruebas de laboratorio: por PCR (870 casos, 67,6%), por cultivo (9 casos, 0,7%) o por PCR y cultivo (65 casos, 5,5%). En 209 casos (16,2%) se identificó un vínculo epidemiológico con un caso confirmado y el resto quedaron como casos sospechosos.

Respecto al estado vacunal un 72% de los casos menores de 1 año eran en niños sin ninguna dosis de vacuna, mientras que un 90% de los niños entre 5 y 14 años llevaban 4 o 5 dosis de acuerdo con el calendario de vacunación vigente.

Ante estos cambios epidemiológicos se plantean diferentes estrategias de salud pública que tienen como objetivo el control

de la enfermedad grave en los niños más pequeños. La estrategia del nido consiste en la vacunación de los contactos íntimos de niños menores, es decir aquellos que aún no tienen su propia vacunación. Uno de los lugares donde se llevó a cabo fue en algunas regiones de Chile donde había una importante afectación sobretodo en lactantes. Se recomendó a madres, cuidadores y a convivientes mayores de 12 años. De forma general, supuso una reducción de la mortalidad del 84% en los recién nacidos. A pesar de que esta fue una experiencia positiva, los resultados no son generalizables en todos los contextos. La vacunación del recién nacido consigue una buena respuesta inmunitaria temprana. Sin embargo no es una estrategia a implementar de manera general debido a que la evidencia es limitada en cuanto a impacto y seguridad. La vacunación de la embarazada en el 3er trimestre de gestación se implementó en Reino Unido en respuesta a un brote de ámbito nacional iniciado en octubre de 2012. Esta estrategia tuvo alto impacto en enfermedad grave, hospitalización y muerte de recién nacidos demostrando ser la estrategia más coste-efectiva. La vacunación del personal sanitario se recomienda en muchos países a pesar de que no hay estudios que demuestren que disminuya la transmisión a los niños, aunque si que se ha demostrado el papel de éste en la transmisión nosocomial de la enfermedad.

En conclusión, en los últimos años estamos experimentando una reemergencia de la tos ferina en países con coberturas vacunales elevadas. Esta enfermedad muestra un patrón epidemiológico bipolar, afectando principalmente a lactantes, pero también al grupo de adolescentes y adultos. En este contexto vemos que la tos ferina es una enfermedad que trasciende los límites de la consulta pediátrica, alcanzando también a los adultos que aunque no padecen enfermedad grave, si pueden contribuir al mantenimiento del reservorio a nivel poblacional. Ante esta nueva situación se plantean diferentes estrategias de salud pública para disminuir la incidencia y gravedad en niños pequeños demostrándose la vacunación en el 3er trimestre del embarazo una de las estrategias más coste-efectivas.

Bibliografía

- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases, 2014 Stockholm: ECDC; 2014.
- Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe sobre la situación de la Tos ferina en España, 1998-2014.
- WHO SAGE pertussis working group. Background paper. April 2014. Available on: http://www.who.int/immunization/sage/sage_wg_pertussis_march2013/en/
- Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SC, Heining U, Hozbor D, Plotkin S, Ulloa-Gutierrez R, Wirsing von König CH. Pertussis Across the Globe. Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e222–e232.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(8):561-563.

Sarampión. Los retos en la última fase del proceso de eliminación en España y en Europa

Josefa Masa Calles

Vigilancia de Enfermedades prevenibles por vacunación. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII.

Correspondencia:

Josefa Masa Calles

E-mail: jmasa@isciii.es

El sarampión es una enfermedad generalmente benigna pero que puede causar discapacidad y muerte. El sarampión reúne los requisitos para ser enfermedad candidata a la eliminación: su reservorio es exclusivamente humano, el virus del sarampión es genéticamente estable y para prevenirlo contamos con una vacuna efectiva y asequible. La ampliación de los programas de vacunación a todas las zonas del mundo ha permitido que actualmente las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tengan entre sus objetivos de salud eliminar el sarampión para el año 2020. Además en tres regiones, Europa, Pacífico Occidental y Sudeste Asiático donde se vacuna conjuntamente del sarampión y de la rubéola, se ha añadido el objetivo de eliminar la rubéola. La Región de las Américas ha anunciado en 2015 la interrupción de la transmisión del virus de la rubéola en sus territorios.

La eliminación se define como la interrupción de la transmisión endémica del agente causal en un determinado territorio por falta de individuos susceptibles. Puesto que seguirá habiendo casos de la enfermedad en otras zonas del mundo podrían darse casos importados y pequeños brotes. La erradicación implica la interrupción de la transmisión del agente en todo el mundo. La OMS solo certificará la interrupción de la transmisión del sarampión en una región, cuando hayan pasado al menos 36 meses sin que se identifiquen casos endémicos en todos y cada uno de los países miembros de la región¹.

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa ($R_0=12-18$); el umbral epidémico, es decir la proporción de población que tiene que ser inmune para que la enfermedad no se propague es del 95%. En poblaciones con más del 5% de individuos no inmunes existe riesgo de aparición de brotes, más alto cuánto más

se agrupan los individuos susceptibles ("bolsas de susceptibles"). Las estrategias para conseguir la eliminación del sarampión endémico son: alcanzar y mantener poblaciones altamente inmunes, reforzando los programas de vacunación (95% de cobertura con dos dosis de vacuna frente al sarampión) y monitorizar la circulación del virus mediante la vigilancia epidemiológica y de laboratorio. Conociendo la epidemiología del sarampión se podrán identificar los fallos en la inmunidad lo que ayudará a definir y redefinir los objetivos del programa de vacunación².

En 1998 la Región Europea de la OMS (OMS-Europa) planteó la eliminación del sarampión endémico para el año 2007. En 2005, dado que la mayoría de países miembros vacunaban de sarampión y rubéola, se añadió el objetivo de eliminar la rubéola endémica. Las dificultades con los programas de vacunación y la aparición de grandes brotes han obligado a retrasar el objetivo al año 2015 y la certificación de la eliminación al año 2018³.

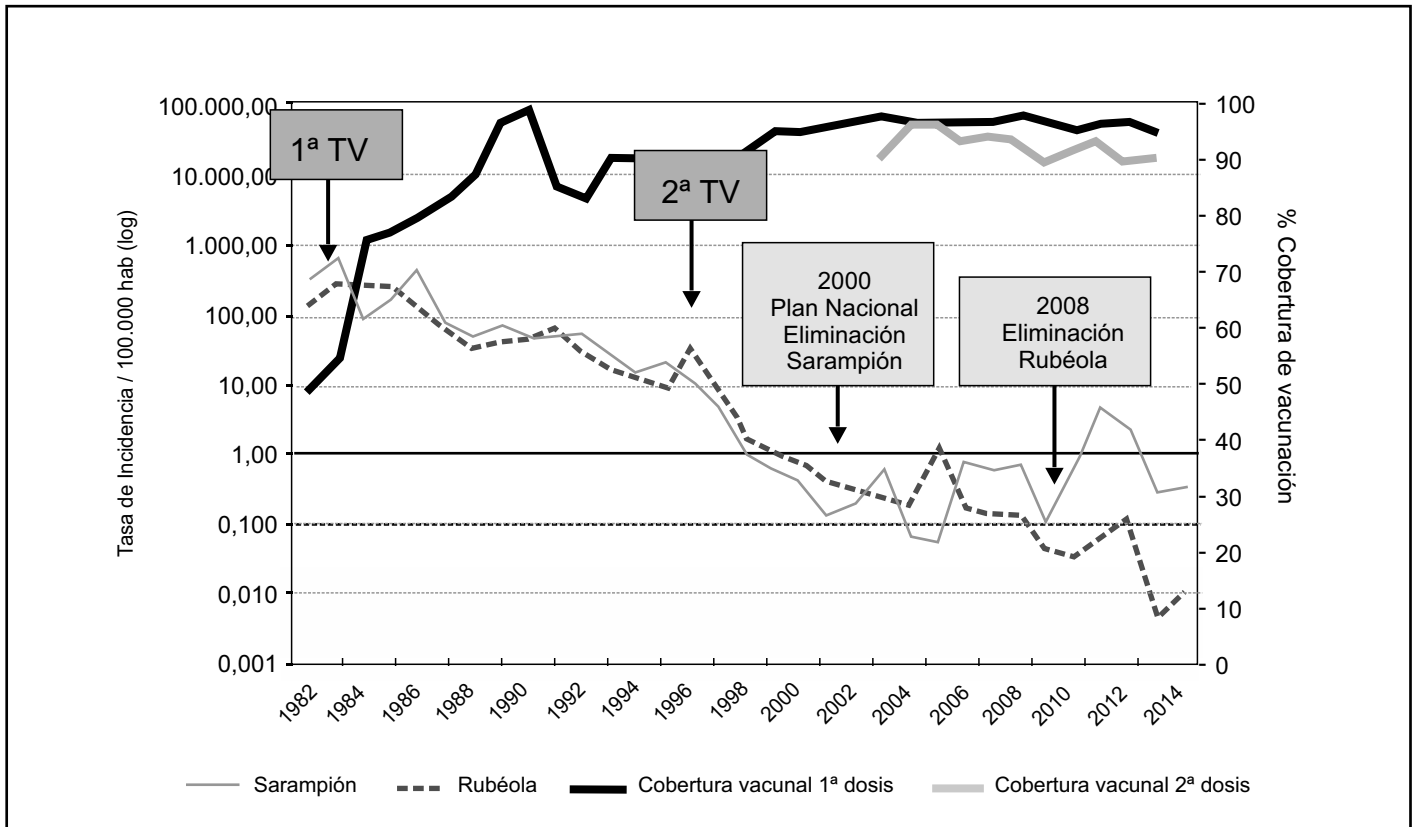
En España la primera dosis de vacuna triple vírica se incorporó al Calendario de Vacunación Infantil en 1981, y la segunda en 1996. A medida que mejoraban las coberturas de vacunación se reducía la incidencia de sarampión hasta alcanzar niveles de

eliminación (menos de 1 caso por 100.000 habitantes y año). Con estas condiciones España pudo sumarse al objetivo europeo de eliminación y en el año 2000 se estableció el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión⁴; en 2008 se añadió el objetivo de eliminar la rubéola (Figura 1).

Desde el año 2000 la incidencia anual de sarampión se ha mantenido estable -entre 1 caso por 100.000 y 1 caso por millón de habitantes- salvo en la epidemia de 2010-2012. Entre 2008 y 2012 se originaron grandes brotes de sarampión en Europa central y occidental revelando importantes brechas en la inmunidad de las poblaciones. Desde 2013 el sarampión ha vuelto a valores de eliminación: se notifican brotes de pequeño y mediano tamaño originados por virus importados. Los casos aparecen en zonas con circulación de viajeros, turismo y población inmigrante y la transmisión se da frecuentemente en centros sanitarios y guarderías. El sarampión afecta a los niños muy pequeños para vacunarse y a los adultos que nacieron en los años siguientes a la incorporación de la primera dosis de vacuna en el calendario⁵.

El futuro del proceso de eliminación del sarampión en Europa y en España es incierto. Aunque se han reducido los casos y la

Figura 1. Incidencia de sarampión y rubéola. Coberturas de vacunación con Triple Vírica. España 1982-2014.



Plan Nacional de Eliminación de Sarampión y Rubéola. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Cobertura de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. INE: Padrón municipal.

epidemiología de la enfermedad sugiere que se avanza hacia la eliminación, la debilidad de la inmunidad en las poblaciones genera dudas sobre el éxito del programa. En muchos países los programas de vacunación tienen importantes fallos de cobertura y en España la vacunación con segunda dosis de vacuna TV está por debajo del 95%.

Se está trabajando para fortalecer la inmunidad de la población frente al sarampión. Se definen dos estrategias complementarias: la *estrategias de grupo de riesgo* (captando y vacunando a los que perdieron la oportunidad de vacunarse) y la *estrategia poblacional* (mejorando la adherencia al calendario de vacunación infantil).

Los casos de sarampión que están ocurriendo en estos últimos años identifican fallos de inmunidad en las cohortes históricas no vacunadas (adultos nacidos 1980-1990), en poblaciones "perdidas" para la vacuna (grupos desfavorecidos, inmigrantes), en viajeros, trabajadores sanitarios y personal que trabaja en guarderías. Hay que diseñar estrategias para captar y vacunar a estos grupos. Sin embargo la estrategia de elección para prevenir futuras epidemias de sarampión, tiene que ser una estrategia universal capaz de mantener la inmunidad de la población en el medio y largo plazo.

En España la epidemia de sarampión 2010-2012 (5.107 casos), afectó en mayor o menor medida a todas las comunidades autónomas y fue la respuesta a la intensa circulación del virus en los países vecinos y a que se superó el umbral de susceptibilidad del sarampión. En los brotes registrados una importante proporción de casos fueron niños y adolescentes sin vacunar, que si se hubiera cumplido el calendario de vacunación infantil, habría recibido dos dosis de vacuna TV y no se habrían contagiado de sarampión. El virus se transmitió rápidamente entre los niños y después se difundió de manera epidémica hacia las cohortes susceptibles -niños menores de un año y adultos jóvenes-.

Los fallos mantenidos en las coberturas de vacunación conducen a la acumulación progresiva de individuos susceptibles, con alto potencial para generar brotes y epidemias a medio plazo. Hay que diseñar una estrategia poblacional, la más eficiente como actuación en salud pública, fortaleciendo el calendario de vacunación infantil: monitorizar las coberturas locales, diseñar programas para evitar retrasos y pérdidas en la administración de las dosis aprovechando el potencial de las nuevas tecnologías de comunicación, implicar a los profesionales sanitarios y trabajar conjuntamente con otros programas de salud infantil.

Solo con el compromiso de los agentes de salud pública, siendo críticos y evitando la complacencia se podrá conseguir la eliminación del sarampión en España y en Europa.

Bibliografía

1. WHO. Framework for verifying elimination of measles and rubella. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(9):89-98. <http://www.who.int/wer/2013/wer8809.pdf>
2. Josefa Masa Calles J, López Perea N y Torres de Mier MV. Vigilancia epidemiológica en España del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. *Rev Esp Salud Pública.* 2015; 89:365-379.
3. WHO. Regional Committee for Europe. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and Sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Sixtieth session. 16 September 2010 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf
4. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Plan de Eliminación del Sarampión en España. 2000. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/PLANSARAMPION.pdf>
5. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Informe anual del Plan de Eliminación del Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita en España, 2013. Madrid: CNE; 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2015/Informe_anual_SAR_RUB_2013_VERSION_FINAL.pdf

Poliomielitis

Antoni Martínez Roig

Consultor senior Hospital del Mar y Hospital de Nens de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Martínez Roig

E-mail: drmartinezroig@gmail.com

Causada por los poliovirus 1,2,3, miembros de enterovirus grupo C de la familia de los *Picornaviridae*. Es una enfermedad exclusivamente humana con una transmisión desde portadores o enfermos, vía fecal oral fundamentalmente, si bien en fases iniciales también puede ser vía oral-oral. El serotipo 1 es el más neurovirulento y el 2 el menos

En la actualidad el serotipo 2 se considera erradicado desde 1999, el último caso detectado del serotipo 3 data del 2012 y el serotipo 1 se halla confinado en Afganistán y Pakistán. No obstante existen formas clínicas de poliomiélitis asociadas a los virus vivos atenuados de la vacuna Sabin. Una forma directa conocida como forma asociada a la vacuna y la forma asociada a derivados circulantes de los poliovirus de la vacuna atenuada. Una forma genéticamente relacionada con el virus y la otra, más distante genéticamente del virus vacunal.

Durante el pasado desde julio se han detectado en Ucrania, dos casos de poliomiélitis por derivados de los poliovirus vacunales.

Los poliovirus penetran por la orofaringe y se multiplican localmente en las amígdalas, en los ganglios linfáticos del cuello, posteriormente en las placas de Peyer y en el intestino delgado. Después de 3-5 días se elimina por las heces. La máxima eliminación durante 7-14 días, los 2-3 días previos a la sintomatología y la semana posterior. La duración de la eliminación de 4-8 semanas.

El inicio de los primeros síntomas ocurre entre 3 y 6 días después de la infección y las formas parálíticas se inician a los 7-21 días de la misma. La enfermedad se desarrolla en tres fases bien diferenciadas, pero que no se suceden obligatoriamente siempre. Pocos son los que llegan a la fase parálítica, muchos se detienen en la segunda y la inmensa mayoría en la primera; como es natural todos estos casos son irreconocibles clínicamente. En su fase inicial tiene la apariencia un proceso "gripal", otras veces viene marcada por la sintomatología intestinal. En ocasiones coinciden. Suele durar un par de días con mejoría espontánea y apirexia, el período de latencia entre 1-3 días. A

continuación aparece nuevamente fiebre, la fase meníngea o periodo preparalítico, de 2-8 días de duración con hiperestesia, dolores en los miembros y en ocasiones hipnotiza generalizada. Posteriormente sucede la fase paralítica de distribución irregular y progresión más o menos rápida. Son parálisis flácidas con arreflexia y eventualmente atrofia muscular subsiguiente. Nunca son simétricas y rara vez se paraliza por completo un miembro. Existen las llamadas formas bulbares, las formas ascendentes de la médula y las formas encefálicas. Posteriormente viene las secuelas con las atrofas, contracturas y retracciones tendinosas. A partir de los 25 años después, pero hasta más de 60 años, aparece el síndrome postpoliomielítico con dolores, factibilidad reactivación de los déficit motores y amiotrofia.

La infección asintomática ocurre en más del 95 por ciento de los casos, las formas menores en el 4-8 por ciento y las formas parálíticas en el 1 por ciento.

Las vacunas han sido las que han contribuido a la situación actual de la enfermedad. Existen las inactivadas y la atenuadas o orales. La inactivada es una vacuna trivalente, debe conservarse entre +2° y +8°C y protegerse de la luz, produce inmunidad humoral, no se conoce con exactitud la duración de la misma, es altamente efectiva en evitar las formas parálíticas, sin que provoque inmunidad intestinal, sus efectos adversos son mínimos y transitorios. La atenuada puede ser monovalente, bivalente y trivalente según la combinación de los poliovirus en la misma, debe conservarse entre +2° y +8°C y protegerse de la luz, produce una inmunidad local intestinal de larga duración y se acompaña de eliminación de virus vacunal, produce formas de parálisis asociadas al virus vacunal serotipos 2 y 3 y asociadas a derivados circulantes también de los poliovirus 2 y 3 de la vacuna.

La vacunación generalizada favorece el efecto de protección de grupo ya que la inmunidad en las campañas generales se consigue en el 95 por ciento.

La vacuna atenuada ha servido en los países de renta baja para ayudar a erradicar los virus salvajes por su elevada inmuni-

dad local intestinal y la prevención fecal oral por la eliminación del virus vacunal. La vacuna inactivada se ha instaurado de forma sistemática en las últimas décadas en los países de renta alta por su protección meníngea y con el fin de eliminar los casos de parálisis asociados a la vacuna atenuada.

En la actualidad, desde la OMS, se está estudiando la posibilidad de cambios en la estrategia vacunal.

Suprimir el serotipo 2 de las atenuadas, ya que se asocia al 40 por ciento de las parálisis asociadas al virus vacunal y la mayor parte de los casos asociados a derivados circulantes de la vacuna, además de interferir en la respuesta vacunal frente a los serotipos 1 y 3 lo que también favorecería a reducir el intervalo entre las dosis.

La propuesta actual es pasar de la vacuna atenuada oral trivalente a oral bivalente con retirada del serotipo 2, con reducción del intervalo a dos semanas, a la vez que administrar simultáneamente al menos una dosis de vacuna inactividad. Los problemas vienen derivados del mayor coste, dificultades en la cadena de conservación y mayor complejidad a la hora de la administración.

Bibliografía

- Orenstein WA. The Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. eradicating Polio: How the World's pediatricians can help stop this crippling illness forever. *Pediatrics*. 2015;135(1):196-202
- Grassly NG New vaccine strategies to finish polio eradication. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(8): 864-865.

MESA IV. La profilaxis pre-exposición frente a virus de la inmunodeficiencia humana

Moderadores: **Patricia García de Olalla.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
Pere Domingo. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Profilaxis pre-exposición al virus de la inmunodeficiencia humana: ¿a qué estamos esperando?

Roger Paredes

Unitat VIH i Institut de Recerca de la SIDA irsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Roger Paredes

E-mail: rparedes@irsicaixa.es

A pesar de todas las campañas de prevención en escuelas, institutos, centros comunitarios, etc., seguimos teniendo el mismo número de nuevas infecciones por VIH que hace 20 años. De hecho, en algunos grupos especialmente vulnerables, como los hombres que tienen sexo con hombres, las nuevas infecciones llevan años aumentando. Además de los costes personales y familiares, del coste en relaciones personales, en aspectos psicológicos y sociales de toda índole, el VIH/SIDA consume cada vez más recursos del erario público. Dado que, afortunadamente, la mortalidad de las personas que viven con el VIH/SIDA se ha reducido drásticamente, el número de personas que conviven con el VIH/SIDA en nuestro país crece de forma constante. Además, un 30% de personas se diagnostican en fases de inmunodepresión avanzada, lo que supone un mayor riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte, y un mayor gasto sanitario. La infección reciente se asocia a niveles de carga viral mucho mayores tanto en sangre como en fluidos corporales, siendo el momento en que la capacidad de transmitir el VIH es máxima. Una de cada 4-5 personas infectadas por el VIH no sabe que lo está y, por ello, puede transmitir la infección a otras personas sin ser consciente de ello. A pesar de los avances científicos, no disponemos de una vacuna preventiva que proteja contra las nuevas infecciones, ni tampoco se prevé que pueda existir alguna en los próximos años.

La pregunta es, pues, ¿cómo paramos las nuevas infecciones? Hasta hace pocos años, sólo podíamos hacer campañas

de “concienciación” y promover “cambios conductuales” para favorecer conductas donde la exposición al VIH fuera menor, como utilizar el preservativo durante las relaciones sexuales. Sin quitarle valor a estas estrategias, desde una perspectiva histórica, los grandes avances en salud pública raramente han provenido de cambios conductuales diseñados por agentes externos a la población en riesgo, como seríamos médicos y epidemiólogos. En la mayoría de casos, primero se ha resuelto un problema estructural (se ha construido alcantarillado, se ha potabilizado el agua, se han iniciado campañas de vacunación) y las conductas de la población se han adaptado a dichas mejoras. En la reducción de la transmisión de VIH por jeringas, ha sido mucho más efectivo desarrollar estrategias de reducción de daños como las salas de inyección e incluso el cambio en las pautas de consumo de drogas derivado de cambios de intereses en el tráfico ilegal internacional, que decirle a la gente que no se pinchara. Tras todos estos años de convivir con el VIH/SIDA, el uso del preservativo ha supuesto una herramienta importantísima para el control del VIH, pero la evidencia del incremento continuado en la incidencia del VIH y de otras infecciones de transmisión sexual demuestra que el uso del preservativo no es suficiente para reducir esta incidencia.

Sin embargo, desde hace unos años tenemos una estrategia que consigue una protección prácticamente universal ante la infección por VIH y aún no la hemos adoptado.

Las evidencias a favor de la PrEP son múltiples:

- Diversos estudios aleatorizados y controlados y otros observacionales han demostrado de forma consistente que la PrEP, evita más del 95% de las nuevas infecciones, siendo el 5% restante, en realidad, debido a personas no la han tomado. Modelos matemáticos sugieren que, combinada con estrategias de “test & treat”, la PrEP podría conseguir eliminar nuevas infecciones por VIH en décadas.
- La evidencia de protección es absolutamente clara en HSH. En mujeres, no todos los estudios han demostrado eficacia de la PrEP, pero esta falta de protección se atribuiría a una mala adherencia.
- Si bien los estudios iniciales requerían la toma diaria de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) coformuladas en una pastilla única, estudios recientes demuestran que la toma de TDF/FTC intermitente es igualmente efectiva.
- Aunque distintos estudios están evaluando otras pautas de PrEP, hasta la fecha la única intervención que ha demostrado efectividad en ensayos clínicos se basa en TDF/FTC.
- La toxicidad de la PrEP, fundamentalmente incrementos en creatinina y disminución de densidad ósea, es de intensidad leve o moderada y es transitoria y reversible.
- La adherencia a la PrEP es elevada, tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales.
- Las personas que, a pesar de tomar PrEP, se infectan por el VIH, mayoritariamente lo hacen por un virus susceptible a todos los fármacos. Si se desarrolla resistencia, habitualmente es a FTC o lamivudina (3TC) (entre un 15% y un 50% de las personas que toman TDF/FTC) y menos frecuentemente a TDF, existiendo tratamientos antirretrovirales efectivos para tratarles. En algunos casos, de hecho, dichas resistencias se debieron a que en realidad, los pacientes ya estaban en infección aguda cuando tomaron la PrEP. Por ello, si bien es preciso monitorizar el desarrollo de resistencias en personas en las que fracasa la PrEP, el coste de dichas resistencias es mínimo comparado con el beneficio de evitar nuevas infecciones. El uso de tests rápidos de 4ª generación e incluso de PCR para detectar infecciones muy recientes, podría minimizar el desarrollo de resistencias tras la PrEP.
- Algunos estudios demuestran que la PrEP sería coste-efectiva, especialmente en contextos de alto riesgo. Con la llegada de tenofovir genérico, dicha relación coste-efectividad será aún más beneficiosa.
- No existe evidencia sólida de “compensación de riesgo” en personas que toman PrEP. Es cierto que la PrEP no evita el contagio por otras ITS, y existe el riesgo de que, al sentirse más “seguras”, las personas que toman PrEP puedan incrementar las conductas de riesgo. Por ello, la aproximación a la prevención de ITS y VIH debe ser integral y debe seguir contemplando otras medidas de prevención. Si bien las dudas sobre la PrEP son entendibles, la mayoría de estudios han demostrado que, o bien han sido superadas, o las potenciales consecuencias adversas no son lo suficientemente frecuentes o lo suficientemente graves como para contrarrestar los beneficios de prevenir miles de nuevas infecciones por el VIH en los próximos años. Por primera vez, tenemos en nuestras manos la posibilidad de acabar con las nuevas infecciones por el VIH. No perdamos más tiempo.

Bibliografía

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, *et al.*; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al.*; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):399-410
3. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2015 Sep 9. pii: S0140-6736(15)00056-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26364263.
4. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Chidiac C, Charreau I, *et al.* On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA, abstract 23LB, 2015.
5. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbari G, *et al.*; Partners PrEP Study Team. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2015 Apr 15;211(8):1211-8.

Els contres de la PrEP el 2015 a Catalunya

Martí Vall i Mayans

Facultatiu especialista. UITS Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondència:

Martí Vall

E-mail: m.vall@vhebron.net

Després de la seva aparició ja fa 30 anys, la incidència mundial del VIH supera els 2 milions de noves infeccions cada any. A Europa els homes que tenen sexe entre homes (HSH) és el grup identificat de major risc d'infectar-se del VIH¹. Davant d'aquest fet no hi ha dubte que es necessiten intervencions eficaces per reduir la transmissió del VIH arreu, sense deixar de banda altres ITS que de manera desproporcionada també afecten majoritàriament a HSH².

Entre les diverses estratègies preventives actuals en front del VIH destaca l'ús de fàrmacs antiretrovirals. Al menys 12 estudis aleatoritzats, controlats amb placebo han demostrat que la profilaxi diària per via oral amb antiretrovirals pre-exposició (PrEP) amb una pastilla d'una combinació de dosi fixa que conté fumarat de tenofovir disoproxil i emtricitabina (Truvada® de Gilead) pot reduir significativament la incidència del VIH entre les diverses poblacions en situació de risc. En aquests estudis, l'eficàcia de la PrEP es va correlacionar amb nivells d'adhesió. L'únic país que n'ha aprovat el seu ús de forma regulada amb aquesta finalitat és Estats Units des del juliol de 2012. El setembre de 2015 l'OMS ha emès unes recomanacions favorables en el mateix sentit³. No obstant, hi ha nombrosos aspectes que creen incerteses davant la dispensació de la PrEP fora del context dels estudis de recerca i dels projectes demostratius. La traducció de la reducció de la incidència d'aquests estudis al món real presenta reptes que hores d'ara no tenen una resposta clara⁴. Per fer una valoració crítica d'aquesta proposta a Catalunya, pensant en HSH sobretot, es revisen aspectes generals relacionats amb l'eficàcia, la seguretat, l'efectivitat, la implementació i l'eficiència de la intervenció.

Els bons resultats dels assajos clínics s'han correlacionat estretament amb l'adherència diària al fàrmac, essent els joves qui tenien pitjor adherència, de manera que quan els nivells sanguinis del fàrmac eren <30% les taxes d'incidència eren semblants en els dos grups. És possible que es contemplin estratègies intermitents prometedores ajustades a una situació de risc de contagi dinàmica (adherència preventivament efectiva)

que permetin una bona adherència temporal. No obstant, això pot ser difícil d'implementar per la mateixa dificultat que suposa mesurar el risc, monitorar l'adherència i per les incerteses a llarg termini. D'altra banda els mateixos factors associats a una baixa adherència, com ara l'ús de drogues psicoactives o els problemes mentals, són els mateixos que es relacionen amb pràctiques sexuals de risc. Tot i que la PrEP sembla segura i ben tolerada sense efectes adversos remarcables, les dades previsibles sobre toxicitat renal, hepàtica i òssia no són despreciables. Encara que aquestes toxicitats són reversibles un cop es para el tractament ningú no sap què passa més enllà del període d'uns 2 anys dels estudis. Un dels problemes més rellevants és el desenvolupament de resistència farmacològica. Tot i que la resistència ha sigut baixa (0%-12%) entre els usuaris que es van infectar durant el seguiment, aquesta era del 100% entre els participants amb una infecció HIV aguda undetectada a l'inici de l'estudi. És possible que les dades adverses sobre eficàcia i seguretat s'hagin subestimat degut a les estrictes condicions dels estudis, inclosa la bona salut requerida als participants. El que és evident és que cal una important infraestructura per detectar i monitorar abans i periòdicament durant el tractament l'HIV –incloent proves per detectar una infecció aguda- i la toxicitat, amb anàlisis bioquímiques.

Les recents dades favorables de l'estudi de continuació obert americà⁵, que s'aproximen a la mesura de l'efectivitat, s'han de prendre amb cautela ja que, per exemple, no hi ha un grup comparatiu ni es té informació específica dels comportaments sexuals dels participants. No es pot donar tot el mèrit a la PrEP ja que potser els participants, d'una mitjana d'edat de 37 anys, no es van infectar perquè es van protegir de diverses maneres. Al món real la seva implementació segur que serà més complexa. Essent una eina molt en línia amb la manera de ser americana, l'acceptació de la PrEP allà ha sigut baixa de moment amb una cobertura de prop del 5%, ja sigui degut a factors relacionats amb els potencials usuaris (desconeixement, percepció de risc baix, dubtes sobre seguretat i adherència, inaccessibilitat, cost,

estigma) o factors relacionats amb els provisors del servei (qui ha de fer-se càrrec de donar aquesta medicació i fer-ne el seguiment?). Malauradament el que és molt previsible que passi -la intenció última és no utilitzar el preservatiu- és un increment de les pràctiques de risc i el consegüent increment de diverses ITS entre els usuaris de la PrEP: després d'un any el 50% havien contret una ITS i el 41% havia disminuït l'ús del condó⁵. Falta per respondre qui paga la PrEP: el cost anual total als Estats Units supera els 15.000 dòlars per persona. Resultats de models d'estudis de cost-eficàcia semblen favorables segons les condicions del model, la més important de les quals és el cost a preu genèric del fàrmac.

La irrupció de la PrEP suposa un repte social i ètic, per exemple desapareix la noció de "sexe segur". La sanitat pública haurà de plantejar-se si se'n pot fer càrrec, en aquests moments encara preliminars, en un context de crisi econòmica i de competència per adjudicar els limitats recursos a altres possibles partides

(vacuna HPV universal, atenció a refugiats, recerca biomèdica, pobresa, dependència), comptant que la PrEP no és un component prioritari en la prevenció del VIH entre els HSH a Europa el 2015². Segurament, el col·lectiu HSH estaria equivocant si cregués que la PrEP és la clau per controlar l'epidèmia del VIH, sense reconèixer que la salut sexual dels HSH està malament, per molt diverses raons, i que cal un abordatge integral i seriós del problema amb intervencions preventives combinades.

Bibliografía

1. ECDC. HIV and STI prevention among men who have sex with men. Stockholm: ECDC; 2015.
2. Martí-Pastor M, et al. *BMC Public Health*. (2015)15:1015.
3. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre exposure prophylaxis for HIV. Geneva: WHO; 2015.
4. Hankins C. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19973.
5. Volk JE, et al. *Clin Infect Dis*. 2015; doi: 10.1093/cid/civ778.

Ponencia de clausura

Moderadores: **Joan Pau Millet.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Constanza Jacques. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Sex, passion and addiction: brain mechanisms

Adolf Tobeña

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la UAB. Bellaterra.

Correspondencia:

Adolf Tobeña

E-mail: adolftobena@uab.cat

Human sexual behavior follows the phases of wanting, liking and satiety involved in the pleasure cycle of common rewards. The brain mechanisms and networks involved in sexual desire (anticipation) and sexual liking (consummation) have been progressively detailed though there is less data on sexual satiety. Sexual appetites interact with other incentives and pleasures but their relative potencies expect still a systematic approach. The propensity to develop sexual compulsions with the full attributes of uncontrolled and addictive passions will be

linked to individual variations within the neurohormonal systems mediating sexual wanting and tasting and to special sensorial and evocative qualities of sexual auto and hetero-gratification. Although the functional neuroanatomy of sex is similar to that of other pleasures, advances in brain research will likely uncover particular routes mediating singularities of sexual hunger and satisfaction which might pave the way for adventurous, risky and addictive forms of sex behavior.



Barcelona,
23 y 24 de Noviembre
de 2015

XIX Taller Internacional sobre Tuberculosis

UITB-2015

**¿Hacia la eliminación de la tuberculosis?
Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana
Tuberculosis multidrogoresistente
Avances en el diagnóstico de la ITL y de la tuberculosis
y en el control de pacientes tratados con anti TNF
Ensayos clínicos
Pediatría
Tuberculosis en África
Crisis económica**



Programa XIX Taller Internacional sobre Tuberculosis

Mañana (de 9,00 a 14,45 h)

9,00-9,15 h. **Acto inaugural**
Carme Borrell. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
José T. Quiñonero. *Centro Penitenciario de Murcia. Murcia.*
Joan A. Caylà. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

9,15-10,55 h. **Mesa: ¿Hacia la eliminación de la TB?**
Moderadores: M^a Teresa Tórtola
Javier García Pérez

Situación en EE.UU. Cooperación Internacional
Elsa Villarino

Estrategia “End TB” de la OMS
Ernesto Jaramillo

La acreditación de unidades de TB de la SEPAR
José M. García

Mejorando la vigilancia de la transmisión de la TB con estrategias moleculares o genómicas
Darío García de Viedma

10,55-11,25 h. Pausa

11,25-13,05 h. **Mesa: TB y VIH**
Moderadores: Josep M. Miró
M^a Antonia Sambeat

Lessons for TB and HIV control from The Netherlands
Jaap F. Broekmans

TITL en coinfectados VIH-TB
Antonio Rivero

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB-VIH
Federico Pulido

Diagnóstico y manejo del IRIS-TB
Christian Manzardo

13,05–14,45 h. **Mesa: MDR**
Moderadores: Fernando Alcaide
Joan Ruiz-Manzano

Novedades en el diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR
José A. Caminero

La experiencia de Serveis Clínic
Yoel González

La experiencia de un paciente
Enrique Delgado

Estudio de combinaciones de fármacos antituberculosos con métodos *in vitro* y *ex vivo*
Griselda Tudó

14,45-16,00 h. Comida

Tarde (de 16,00 a 17,40 h)

16,00-17,40 h. **Mesa: Avances en el diagnóstico de la ITL y de la TB y en el control de pacientes tratados con anti TNF**
Moderadores: M^a Luiza de Souza
Adrián Sánchez

Detección de la interleucina-2 junto con IFN-gamma en sangre para diferenciar ITL de la TB
Miguel Santín

ITL y desarrollo de TB en una cohorte de pacientes potencialmente inmunodeprimidos
Ángels Orcau

Diagnóstico de la ITL en pacientes pediátricos en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa
Antoni Noguera-Julian

Propuestas para el seguimiento y la prevención de la TB en pacientes tratados con anti TNF
Santiago Moreno

Mañana (de 9,00 a 14,05 h)09,00-10,40 h. **Mesa: Ensayos clínicos**

Moderadores: Antonio Moreno
Anna Vilella

Estudio 33 y nuevos estudios TITL

Joan P. Millet

NYADATREG: primer ensayo clínico con un alimento funcional para disminuir el riesgo de TB

Pere J. Cardona

TESEC: final results

Morten Ruhwald

Condado de Tarrant en Texas: experiencia del S-26

Edgar Vecino
George Samuel

10,40-11,10 h. Pausa

11,10-12,25 h. **Mesa: Pediatría**

Moderadores: Victoria Fumadó
Andrea Martín

Recomendaciones para la prevención y el control de la TB pediátrica en Cataluña

Anna Rodés

MDR-TB pediátrica: ¿conocemos la magnitud del problema?. Experiencia en África rural

Antoni Soriano-Arandes

Redes de estudio de Tuberculosis Pediátrica: red española pTBred y red europea pTBNET

Begoña Santiago

12,25-14,05 h. **Mesa: TB en África**

Moderadores: Israel Molina
Ignacio Monedero

MDR en un hospital rural en Angola

M. Luisa Aznar
Cristina Bocanegra

Guinea Ecuatorial

Juan Eyene

Alta mortalidad asociada a tuberculosis en Manhiça, Mozambique

Alberto García-Basteiro

TB y VIH en Namibia

Gunar Günther

14,05-15,30 h. Comida

Tarde (de 15,30 a 17,10 h)15,30-17,10 h. **Mesa: Crisis económica**

Moderadores: Fernando Ruiz
M^a Ángeles Jiménez

Enfermedades transmisibles en prisiones

Lauren Gétaz

¿Influye la crisis en la epidemiología de la TB en Barcelona?

Albert Prats

Brote complicado

Anna de Andrés
Nuria Saborit

Economic crisis and communicable diseases in Greece

Takis Panagiotopoulos

MESA: ¿HACIA LA ELIMINACIÓN DE LA TUBERCULOSIS?

Moderadores: **M^a Teresa Tórtola.** *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Javier García Pérez. *Hospital de la Princesa. Madrid.*

Looking Beyond our Borders: Facilitating TB Elimination in the United States through Targeted Investment in Global TB Control

Margarita E. Villarino

MD MPH, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta.

Correspondence:

Margarita E. Villarino

E-mail: mev1@cdc.gov

Tuberculosis in the United States: A Concentration of the epidemic among the foreign-born

- In 2014, the United States marked the twenty-second consecutive year of declining TB incidence.
- TB incidence has fallen 63% among U.S.-born individuals since 2000, the decline among foreign-born individuals has lagged far behind.
- The TB incidence rate among foreign-born (FB) persons in the U.S. is 12 times higher than the rate among U.S.-born persons.
- In 2013, 64% of new TB cases and 91% of MDR TB cases in the US occurred among FB persons.

Elimination of TB from the U.S. is not possible with current approaches

- The burden of TB in the U.S. is expected to plateau, with TB being virtually eliminated among U.S.-born individuals but not among foreign-born persons.
- This is because of the large burden of LTBI among FB persons, which serves as a reservoir for later disease.
- Also because a large proportion of entrants to the U.S. (not immigrants nor refugees) do not receive overseas TB screening and treatment.
- For example, students and visitors who comprise 60% of TB cases among FB individuals within the 1st year of entry are not screened.

- Even among those who are screened, latent tuberculosis infection (LTBI) testing and treatment is not done.

For the U.S., addressing this challenge requires improving TB control globally

- By direct investment in TB control in some countries.
- And through building the evidence base for accelerating the decline in incidence in others.

The benefits of improving TB control globally

- Results in decreased transmission.
- Yields decreased LTBI prevalence and decreased risk of TB in the U.S.
- Provides direct humanitarian benefit in countries the U.S. targets to invest directly.

What is necessary in addition to investing in strengthening TB control programs in moderate and high-burden countries?

- Expanded immigration screening, that is, finding and treating LTBI among U.S.-bound migrants, because it has been shown that it yields greater long-term benefits than pre-immigration screening and treatment alone.
- Continued efforts to conduct strategic research with the objective of learning what can accelerate progress for both domestic and global TB control.

US Government (USG) Support for Global TB Control

- The USG provides bilateral support for TB control to partner governments through:
 - Appropriations to USAID to support international TB control (FY2013: \$236M) and
 - The President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) for activities addressing only HIV-associated TB (FY2013: \$151M).
 - The Global Fund to Fight AIDS, TB, and Malaria (GFATM) (FY2013: approximately \$135M).
- The CDC provides support to state and local TB control programs in the U.S., conducts national surveillance activities, and funds two research consortia to develop new tools and approaches for TB control (FY2013: \$140 million).

Limitations of the USG Support for Global TB Control

- Often exclude or provide limited funding to countries that contribute the greatest proportion of foreign-born TB cases in the United States and countries with a high burden of MDR TB (for example, Mexico).
- PEPFAR- TB/HIV activities represent <3% of the annual budget and cannot be used for TB and MDR TB among HIV-negative individuals.
- The utilization of GFATM funds are often not aligned with USG/CDC's goals and priorities for global TB control.

Ways in which CDC is a leader in strengthening local capacities for TB control

- Through comprehensive technical assistance to build sustainable health systems:
 - TB control principles, such as surveillance and impact measurement, infection control, case-finding and diagnostics, management of HIV-associated TB, drug-resistant TB, and childhood TB, development of quality-assured laboratory

networks and development of standardized impact measurements.

- Using evidence-based targeted interventions and translating research findings to strengthen policy and practice:
 - Conducting programmatically relevant clinical and operational research to adapt existing tools and develop new ones for TB control in resource-limited settings. Operational research is critical to successfully adapt new tools and programmatic approaches to local realities.
- Ministries of Health are CDC's natural partners.
- Ideally CDC would have dedicated funding and staff in-country to achieve the greatest impact on TB control in high-burden countries.

Limitations of CDC's Global TB work

- Less than 1% of USG aid for global TB control is dedicated to the comprehensive technical support for TB prevention and control that can be given by CDC.
- The majority of CDC's funding for international work (75%) originates from other agencies, thus CDC's TB work is driven by the mandates, priorities, and funding restrictions of these agencies.
- External funding is often project-specific with a narrow geographic and technical focus, driving mission sprawl (individual projects in 35 countries) while limiting CDC's potential impact on TB control in high priority countries.

Conclusions

TB elimination in the United States is not possible without also addressing TB beyond our borders. Strengthened and expanded screening efforts to address TB among the foreign-born are needed to have a sustainable impact on TB morbidity and mortality in the US. These efforts should be paired with greater CDC engagement in global TB control through strategic investment in technical assistance, capacity building, and research to accelerate global progress against TB.

Estrategia “End TB” de la OMS

Ernesto Jaramillo

World Health Organization. Ginebra.

Correspondencia:

Ernesto Jaramillo

E-mail: ernestojaramillo@hotmail.com

Entre 2000 y 2013 de 37 millones de vidas se han salvado a través del acceso al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis eficaz (TB). A nivel mundial, se ha observado una disminución del 45% en la mortalidad por tuberculosis y la disminución del 41% en la prevalencia de la tuberculosis desde 1990. A pesar de los avances reportados por los países de la disminución anual de la incidencia mundial es de alrededor de 2%, insuficiente para acabar con la tuberculosis como problema de salud pública y para eliminar la enfermedad en esta generación. Los principales retos para acelerar aún más la reducción y eventual eliminación de la tuberculosis como causa de morbilidad, la mortalidad y el sufrimiento incluyen los sistemas de salud débiles y la pobreza en las comunidades y países más afectados. Estos desafíos se agravan aún más, pero las herramientas obsoletas actuales para la prevención y el tratamiento.

La nueva estrategia de la OMS Fin TB tiene por objeto hacer frente a estos desafíos mediante el establecimiento de objetivos ambiciosos de reducción del 95% en la mortalidad de tuberculosis y el 90% en la incidencia de la tuberculosis en 2035. La estrategia consta de tres pilares: la atención 1) integrada centrada en el paciente y la prevención, 2) políticas audaces y los sistemas de apoyo y 3) intensificaron la investigación y la innovación. Asegurar que la implementación de las acciones propuestas en estos pilares contribuyen a alcanzar los objetivos fijados requiere mayor compromiso político de todos los actores políticos responsables de alejarse de un enfoque de edad estrictamente centrado en el tratamiento de la enfermedad, que abarca la prevención a través de herramientas médicas y sociales.

La acreditación de Unidades de Tuberculosis de la SEPAR

José María García García

Miembro del Comité Evaluador del proceso de acreditación de Unidades de Tuberculosis de SEPAR. UGC Neumología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

Correspondencia:

José María García García

E-mail: josemaria.garciag@sespa.es

La Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha aprobado en Junio de 2015 el Reglamento para la acreditación de Unidades de Tuberculosis.

Justificación del proceso de acreditación

En España datos publicados por el Instituto Carlos III en 2014 y referidos al año 2013, y relacionados con la incidencia de

tuberculosis (TB) refieren notificaron de 5.535 casos (11,88 casos por 100.000 habitantes). Existe una subnotificación importante de casos, (18 % en un estudio reciente de SEPAR) por lo que la incidencia real es mayor y superior a la de los países europeos de nuestro entorno que es menor de 10 casos por 100.000 habitantes. La mortalidad por TB, con 350 fallecimientos en la serie descrita en España de 2013, correspondería a un 6%. Es conocido

además que el declive de la incidencia de la TB se ha atenuado en los últimos años, entre otras causas por el aumento de casos en población inmigrante (30% de los casos en España ocurren en población inmigrante).

La TB es por lo tanto una enfermedad importante en cuanto a incidencia, morbilidad y mortalidad lo que justifica que SEPAR favorezca la acreditación de Unidades de Tuberculosis dedicadas a su prevención, tratamiento y seguimiento. Si bien el número de casos ha descendido notablemente, la enfermedad sigue teniendo importancia clínica, su manejo muchas veces no es fácil y se ha complicado con la presencia de formas de la enfermedad resistente a los medicamentos más eficaces. Esto hace necesario el contar con unidades básicas, pero también con expertos y unidades especializadas que pueden aconsejar y dirigir tratamientos complejos. Por otro lado, el estudio de contactos es fundamental por las implicaciones sociales y médicas que tiene; este estudio se hace de forma muy irregular y dispersa en muchas zonas de España. La enfermedad por otro lado implica a muchos profesionales, especialmente microbiólogos, especialistas en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, médicos de Atención Primaria, personal de enfermería, por lo que sería conveniente que existan grupos multidisciplinares. Por lo tanto la creación de Unidades de Tuberculosis, funcionales, en el sentido de agrupar especialidades, profesionales y entidades que están implicadas en el manejo de esta enfermedad, está totalmente justificada.

Niveles de acreditación

Nivel 1. Unidad especializada de alta complejidad

Deben estar dotadas de suficientes recursos materiales y humanos (establecidos como requisitos por la Comisión de Acreditación de Unidades de Tuberculosis), un organigrama de funcionamiento estable y multidisciplinar, y capacidad para realizar cualquier tipo de actividad asistencial, docente o investigadora relacionada con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB. Facilitará la consulta y derivación de pacientes desde las unidades de menor nivel.

Nivel 2. Unidad especializada

De menor complejidad que la anterior, deberá disponer de un mínimo de recursos humanos y materiales propios que garanticen una atención especializada. Deben llevar a cabo actividad asistencial, docente e investigadora en los aspectos relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. Debe mantener una relación fluida con unidades de mayor complejidad para consulta y derivación de pacientes más complejos.

Nivel 3. Unidad básica

Se trata de la estructura básica (por ejemplo una consulta monográfica) dirigida preferentemente por un especialista de Neumología que dedica gran tiempo de su trabajo a la TB, aunque no necesariamente con exclusividad, destacando por esa labor específica en su centro. Debe mantener una relación fluida con unidades de mayor complejidad para consulta y derivación de pacientes más complejos.

Líneas y objetivos estratégicos de las Unidades de Tuberculosis

Línea 1. Actividad asistencial

Las Unidades deberán cumplir criterios relacionados con el manejo diario de los pacientes, con tres grupos de indicadores (clínicos, microbiológicos y estudio de contactos).

En primer lugar criterios relacionados con el tratamiento de los pacientes. Es importante que la Unidad atienda un número mínimo de pacientes que, dado que la incidencia de la TB ha ido disminuyendo, no se considera que deba ser elevado. Estos pacientes precisan de un control de seguimiento y finalización del tratamiento; las Unidades han de conocer la evolución y han de tener la clasificación final de los pacientes. También se realizarán Declaraciones Obligatorias de la enfermedad que por su carácter intrínseco deben ser realizadas en el 100% de los casos.

En segundo lugar criterios microbiológicos, siendo imprescindible a todos los niveles la realización de baciloscopias, cultivos, identificación de *M. tuberculosis* y realización de antibiograma a fármacos de primera línea. Es de destacar que lo que se pide para la acreditación a cualquier nivel es que la Unidad utilice y disponga de determinados recursos lo que no implica necesariamente que dichos recursos estén en la propia Unidad, puesto que pueden estar compartidos con otro tipo de Unidades (es decir puede tener un laboratorio de Microbiología de referencia en su región que le realiza determinadas técnicas, que la Unidad utiliza en la práctica clínica).

En tercer lugar y en relación con el estudio de contactos de pacientes con TB, el documento apuesta por la implicación de estas Unidades en esta importante labor asistencial. La implicación puede ser directa, es decir que sea personal de la propia Unidad la que realice el estudio o de coordinación, es decir que la Unidad coordine y conozca los resultados del estudio realizado por otros niveles asistenciales como pueden ser recursos de Atención Primaria o de Sanidad, dependiendo de la organización sanitaria local. Lo importante es la implicación en estos estudios, su realización, consensuar criterios de estudio y tratamiento, y conocer el seguimiento de estos tratamientos.

Tabla 1. Se exponen los criterios de actividad asistencial como ejemplo. Se pueden consultar el resto de criterios en la página web de SEPAR a la que se hace referencia al final del texto.

Criterios de acreditación de unidades de tuberculosis	Tipo de unidad		
	Básica	Especializada	Alta complejidad
Variable			
Actividad asistencial			
Nº pacientes nuevos/ año	RI 10	RI 15	RI 20
Pacientes con conclusión final	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Recogida y monitorización de efectos adversos	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Recogida y monitorización de cambios de tratamiento	CE 90%	RI 100%	RI 100%
Determinación de VIH	CE 80%	CE 90%	CE 90%
Capacidad de acceso rápido a la Consulta de TB (<24-48h) por parte de los pacientes	CE 100%	RI 100%	RI 100%
Capacidad de realizar diagnóstico rápido (<2-3 h) en pacientes sospechosos TB	CE 100%	RI 100%	RI 100%
Declaración Obligatoria a Sanidad (Se exigirá el 100% en el primer año del funcionamiento tras acreditación)	CE 80%	CE 90%	CE 100%
Control de tuberculosis extrapulmonar y casos pediátricos (coordinados con servicios correspondientes)	CR 90%	CE 100%	RI 100%
Evaluación del retraso diagnóstico monitorización.	CE	CE	CE

RI: Requisito indispensable; CE: Criterio evaluable; CR: Criterio recomendable.

Línea 2. Recursos técnicos y humanos

Creemos imprescindible que exista una persona responsable de la Unidad. Sería la persona de referencia en el ámbito de la Unidad con capacidad de coordinación de realizar estos estudios. Debería tener la colaboración e implicación de otros médicos de otras especialidades, así como de personal de enfermería que ha de jugar un papel básico en la gestión de las labores realizadas.

Línea 3. Formación

Es importante que exista labor de formación, tanto del personal de la Unidad, como una labor de divulgación de la enfermedad para las personas implicadas en la TB, otros profesionales de otras especialidades y personal de enfermería, a nivel de pacientes y familiares y de la población en general.

Línea 4. Investigación

Se ha de realizar investigación al nivel de cada Unidad. Consideramos fundamental desde el punto de vista de SEPAR la participación el Programa Integrado de Investigación en TB (PII TB) de SEPAR, abierto a la participación de todos los miembros de la Sociedad y a personal interesado en la investigación de la enfermedad. Los estudios multicéntricos y multidisciplinarios son una oportunidad excelente para la investigación.

Requisitos

Los indicadores se clasifican en:

- **Requisitos Imprescindibles:** Son aquellos que, fijados para cada nivel de acreditación, deben cumplirse en su totalidad (100%).
- **Criterio Evaluable (CE):** Son aquellos que deben servir para medir la consecución de los objetivos fijados por la Comisión de Acreditación en cada nivel de Unidad. Se considerarán alcanzados si se cumple el 80% de ellos.
- **Criterio Recomendable (CR):** Son aquellos que, de alcanzarse en su totalidad (100%), otorgan la excelencia asistencial a la Unidad de cualquier nivel.

Información acerca del proceso de solicitud de Unidades de Tuberculosis

Se puede ver en la página web de SEPAR <https://sites.google.com/a/separ.es/separ/areas/acreditaciones-tuberculosis/Justificacion>

Bibliografía

- Plan para la prevención y control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:148-53.

- TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
- Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. 2014. Disponible en www.phac-aspc.gc.ca
- European Union Standards for Tuberculosis Care. ECDC/ERS Task Force Report. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807–819.
- WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf.

Mejorando la vigilancia de la transmisión de la tuberculosis con estrategias moleculares o genómicas

Darío García de Viedma

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgviedma2@gmail.com

La integración de estrategias de caracterización genotípica de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ha permitido avanzar notablemente en el conocimiento de las pautas de transmisión de este patógeno. La identificación de casos de tuberculosis (TB) infectados por una misma cepa (clusters) desvela la existencia de cadenas de transmisión activa y permite dirigir los recursos de control a los entornos donde ocurren estos eventos.

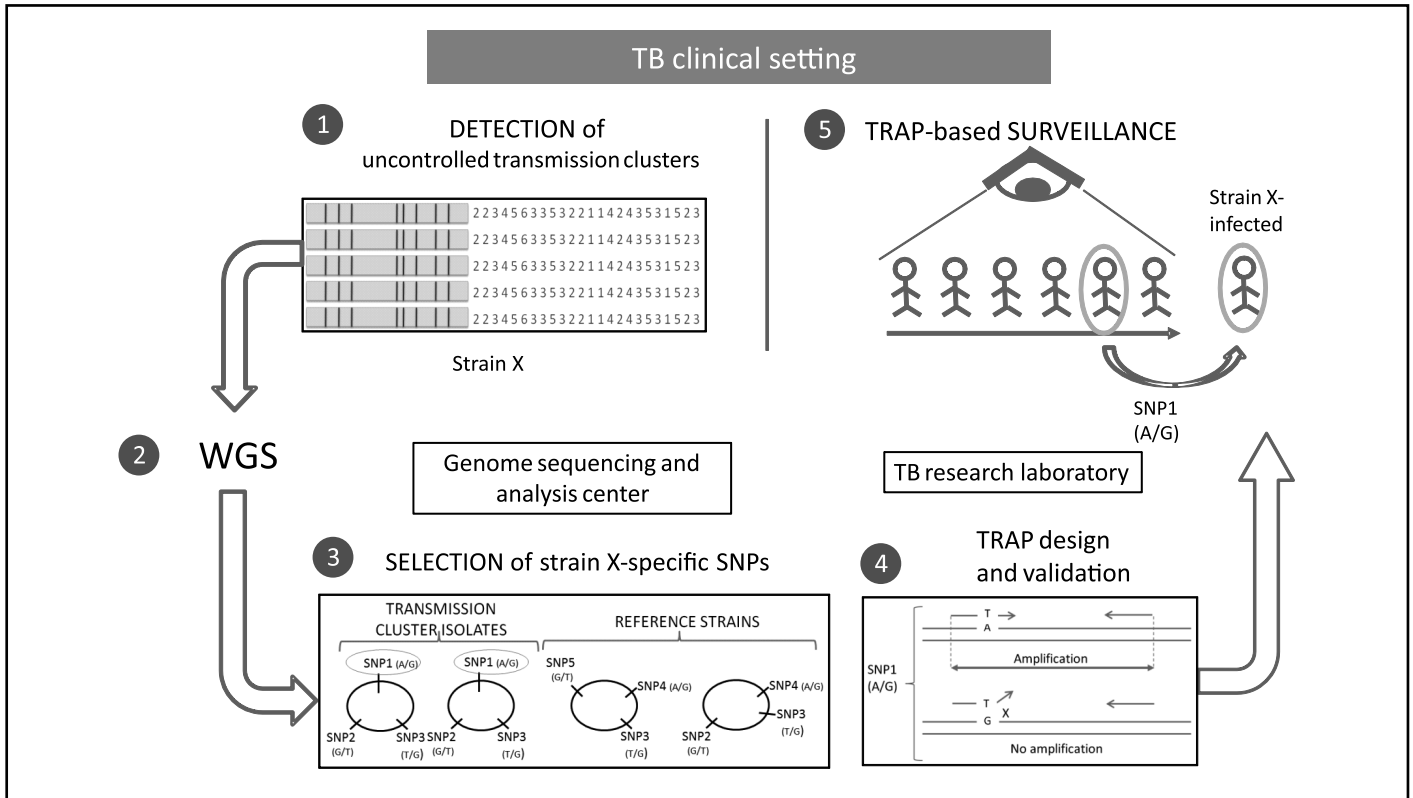
El genotipado sistemático de los aislados de MTB en diferentes poblaciones españolas ha aportado información relevante acerca de las pautas complejas de transmisión de la TB en el nuevo escenario de la inmigración¹. Sin embargo, la mera identificación descriptiva de clusters de transmisión, objeto de nuestros primeros estudios de epidemiología molecular, ha dado paso a la necesidad de progresar en cuanto a la precisión y rapidez con la que somos capaces de identificar los eventos de transmisión, con una nueva finalidad de optimizar la vigilancia y el control de los mismos.

Del mismo modo en que las técnicas de PCR han revolucionado tanto el diagnóstico de TB como la caracterización de resistencias, adelantando marcadamente la obtención de resultados al facilitar la detección y caracterización de los bacilos presentes en la muestra respiratoria, debemos de esforzarnos en poder adelantar lo máximo posible la disponibilidad de los datos genotípicos con fines de epidemiología molecular. El desarrollo de nuevos sistemas de genotipado (MIRU-VNTR) basados en el análisis de minisatélites mediante PCR², y la adecuación de

algunos de estos sistemas al análisis directo sobre muestras respiratorias³, han sido las primeras etapas en nuestro esfuerzo de reducir al máximo los tiempos de respuesta requeridos para abordar una epidemiología molecular “en tiempo real”. La identificación precoz de los clústeres de transmisión en una población gracias a estos avances nos permite por vez primera contemplar la implantación de estrategias de control epidemiológico de la transmisión más “intervencionistas”, que puedan dirigir los recursos de investigación y control a los entornos implicados en los eventos de transmisión activa menos controlados.

El salto más reciente en cuanto a la evolución de las estrategias moleculares de vigilancia de la transmisión de TB ha resultado de la incorporación de esquemas de secuenciación de genoma completo (WGS), lo que ha significado la transición a una epidemiología genómica⁴, que aporta una capacidad de discriminación nunca antes alcanzada. Esta nueva manera de abordar la identificación de cadenas de transmisión en TB no sólo es mucho más específica sino que nos permite por vez primera obtener información precisa acerca de la cronología de la transmisión entre los casos incluidos en cada cluster, así como poder conocer la existencia de casos supertransmisores, responsables de la generación de un elevado número de casos secundarios. Sin embargo, estos procedimientos requieren de un equipamiento costoso y avanzado y exigen análisis de un elevado grado de complejidad, lo que demora la disponibilidad de resultados. Por tanto, estamos experimentando, en cierto modo una

Figura 1. Resumen gráfico del fundamento en el que se basa nuestra propuesta (TRAP: tailored regional allele-specific PCR) de vigilar de modo dirigido la transmisión de cepas de MTB mediante 1) el diseño de PCR específicas diseñadas a la carta a partir de los SNPs marcadores de cepa obtenidos de los datos de secuenciación de genoma completo de las cepas seleccionadas y 2) transferencia de los ensayos optimizados a los nodos locales implicados en la vigilancia de los eventos de transmisión que deben de ser controlados.



marcha atrás en cuanto a la rapidez alcanzada por las estrategias de genotipado basadas en PCR, menos discriminativas pero de más fácil ejecución.

En nuestro grupo, con el fin de conciliar la alta discriminación ofrecida por las técnicas de WGS y la rapidez de respuesta y mayor sencillez metodológica de los métodos basados en PCR, estamos desarrollando una tercera vía de avance. Nuestra propuesta está basada en priorizar la vigilancia dirigida de las cepas responsables de los eventos de transmisión más relevantes de cada población, por ser responsables de un mayor número de casos secundarios o por implicar a cepas multirresistentes o de alta transmisibilidad/virulencia. La vigilancia enfocada en estas cepas se aborda mediante el desarrollo “a la carta” de PCRs específicas diseñadas para identificar los SNPs marcadores de las cepas seleccionadas, obtenidos a partir de los datos obtenidos a partir de la secuenciación de genoma completo de estas cepas seleccionadas. Recientemente, hemos evaluado la eficacia de esta estrategia (TRAP: *Tailored regional allele-specific PCR*) para optimizar la vigilancia de las dos cepas más activamente

transmitidas en el Poniente de Almería⁵. Tras este ensayo piloto satisfactorio, nos encontramos actualmente evaluando formatos equivalentes en diferentes nodos nacionales e internacionales, dirigidos al rastreo específico de cepas implicadas en eventos de transmisión activa no controlados, a la vigilancia de la transmisión de cepas MDR y al análisis de distribución de cepas de alta transmisibilidad.

El valor añadido de nuestra estrategia reside en que las PCRs específicas, una vez diseñadas y optimizadas son transferidas a los laboratorios locales implicados en el estudio de los eventos de transmisión cuya vigilancia es prioritaria. De este modo, los últimos pasos en la evolución del modo de trabajo en nuestro grupo persiguen intentar transformar una situación en que la vigilancia global de la transmisión de TB descansa mayoritariamente en un número reducido centros de referencia, en un nuevo sistema de trabajo en red, multinodal y descentralizado, constituido por los laboratorios de las poblaciones con problemas de transmisión no controlados, que serán dotados con ensayos moleculares diseñados para abordar la vigilancia in situ de sus propios retos epidemiológicos (Figura 1).

Bibliografía

1. Alonso Rodríguez N, Chaves F, Iñigo J, *et al.*; TB Molecular Epidemiology Study Group of Madrid. Transmission permeability of tuberculosis involving immigrants, revealed by a multicentre analysis of clusters. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):435-42.
 2. Supply P, Allix C, Lesjean S, *et al.* Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44(12):4498-510. Epub 2006 Sep 27.
 3. Alonso M, Herranz M, Martínez Lirola M; INDAL-TB Group, González-Rivera M, Bouza E, García de Viedma D. Real-time molecular epidemiology of tuberculosis by direct genotyping of smear-positive clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1755-7.
 4. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, *et al.* Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):137-46.
 5. Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, *et al.* Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):249.e1-9.
-

MESA: Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana

Moderadores: **Josep M. Miró.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

M^a Antonia Sambeat. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Lessons for Tuberculosis and HIV Control from the Netherlands

Jaap F. Broekmans

MD MPH Executive Director of KNCV Tuberculosis Foundation (1987-2006).

Correspondence:

Jaap F. Broekmans

E-mail: broekmansj@tbconsult.nl

The tuberculosis situation in The Netherlands will be reviewed with special emphasis on the characteristics of country moving towards TB elimination.

Main features that will be highlighted from this perspective are:

- TB becomes a rare disease of mostly elderly and immigrants with (at times unexpected) clustering in high risk groups.
- The need to strengthen the control strategy with “TB outbreak management” and “TB risk group management” (interventions characterized by selective use of systematic TB screening).
- The importance of maintaining classic procedures (such as Ziehl-Neelson microscopy and Directly Observed Treatment) and intelligently introducing new technologies (most importantly: DNA-fingerprinting).

Main challenges are:

- How to promote a unified and coordinated TB public health response?

- Experience in The Netherlands with a well-functioning National Tuberculosis Policy Committee responsible for (1) regularly updating and adjusting the TB control strategy and (2) maintaining the legal and regulatory framework will be discussed.

- How to maintain the TB public health network?
- Advantages and challenges of a specific TB public health network are discussed.
- How to maintain specialized and designated TB expertise within the TB public health network?

Strategies to maintain sufficient and adequate TB expertise in an environment where TB disease is rare will be highlighted.

The experience in The Netherlands will be discussed against the background of the new WHO Action Framework for TB Elimination in Low Incidence Countries. The presentation will also contrast the Dutch TB experience with the experiences in the HIV/AIDS response in the Netherlands.

TITL en coinfectados VIH-TB

Antonio Rivero

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Correspondencia:

Antonio Rivero

E-mail: ariveror@gmail.com

Después de la detección y tratamiento de casos de TB activa, la segunda medida más urgente en el control de la tuberculosis es el diagnóstico y tratamiento de las personas con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Principios generales para el tratamiento de la infección tuberculosa latente El objetivo terapéutico es evitar la progresión de la latente para la TB activa. Sólo el 10% de los pacientes LTB están en riesgo de desarrollar la enfermedad de la tuberculosis. Por esta razón, y también porque el tratamiento que puede provocar efectos secundarios adversos graves y potencialmente mortales, el tratamiento LTB sólo se recomienda en aquellas personas que están en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis. Por otra parte hay que recordar que la tuberculosis también puede desarrollarse debido a la rápida progresión de una infección reciente, especialmente en pacientes inmunocomprometidos (ICP). Esta posibilidad debe tenerse en cuenta al considerar iniciar el tratamiento profiláctico en IPC que han estado en contacto con TB activa. Algunos ICP puede tener una capacidad limitada para responder al antígeno tuberculosis y mostrar negativa a la prueba de la tuberculina, a pesar de estar

infectados con *M. tuberculosis*; Por esta razón, la profilaxis de partida debe ser considerado en ICP después de la exposición obvio, a pesar de la prueba de la tuberculina negativa. Por último, la población bacilar en pacientes LTB es considerablemente más baja que la encontrada en pacientes con TB, por lo que el uso de la terapia de combinación de fármacos no es necesario para evitar el desarrollo de mutaciones resistentes.

Idealmente, el tratamiento LTB se debe recomendar exclusivamente para los que tienen un riesgo significativo de desarrollar TB y un bajo riesgo de toxicidad. Se recomienda el tratamiento LTB para aquellos que han tenido una conversión de prueba de la tuberculina reciente, para las personas con una reacción positiva a la tuberculina que pueden haber tenido un contacto significativo con portadores de tuberculosis, y para los pacientes con un alto riesgo de desarrollar tuberculosis. En este artículo revisamos las bases para el tratamiento de infecciones LTB, incluidas las producidas por cepas resistentes a los fármacos antituberculosos

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB-VIH

Federico Pulido

Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia:

Federico Pulido

E-mail: fedepulido@gmail.com

Más allá de los aspectos epidemiológicos, el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis (TB) en personas infectadas por el VIH presenta aspectos diferenciadores que se deben conocer

para el correcto manejo de ambas entidades. Estas peculiaridades se derivan fundamentalmente del deterioro de la respuesta inmunológica en pacientes con sida, y de la interacción de los

tratamientos antituberculoso y antirretroviral (TAR). Por estos motivos, se considera conveniente que el tratamiento de estos pacientes se realice por profesionales con experiencia en el manejo de ambas infecciones.

La complejidad en el diagnóstico se incrementa por el hecho de que los pacientes con infección por VIH presentan habitualmente la TB en situación de inmunodeficiencia intensa, lo que no ha variado sustancialmente en la época actual. Así, por ejemplo, en la cohorte multicéntrica española (CoRIS), la mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico de la TB fue de 120/ μL ¹. En este contexto, las manifestaciones clínicas son superponibles a las de otras muchas enfermedades oportunistas, dificultando la sospecha diagnóstica.

El tratamiento antituberculoso sigue las mismas pautas que en la población general, pero se debe administrar a diario, al menos durante la fase de inducción. No se recomiendan en ningún caso las pautas administradas 2 veces por semana, que están absolutamente contraindicadas en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ <100/ μL , ya que se han asociado a mayor riesgo de selección de resistencia a rifamicinas. Por otra parte, en pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ en los que no se prevea una respuesta inmunológica adecuada, y en los pacientes en los que no se pueda asegurar una toma adecuada de todas las dosis prescritas, es conveniente prolongar el tratamiento hasta los 9 meses².

La decisión sobre el momento óptimo para iniciar el TAR, ha sido también tema de controversia, ya que un inicio precoz puede asociarse con mayor toxicidad, mayor riesgo de reacciones inflamatorias por reconstitución inmune y complicar el manejo debido a las interacciones farmacológicas. Por otra parte, su demora se puede asociar a un incremento de la morbimortalidad. Diversos ensayos clínicos han permitido clarificar este tema, recomendándose en la actualidad el inicio precoz del TAR (en las 2 primeras semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso) sólo en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 50/ μL . En los pacientes con CD4+ superiores a 50/ μL el inicio del TAR se puede demorar hasta las 8 semanas, una vez finalizada la fase de inducción del tratamiento². Sin embargo, un ensayo clínico reciente, ha matizado esta recomendación, al demostrar que si el recuento de CD4+ es superior a 220/ μL , es seguro demorar el TAR hasta finalizar los 6 meses de tratamiento antituberculoso³.

En cuanto a los antirretrovirales a utilizar, la principal limitación se centra en el efecto inductor de la rifampicina, que impide el uso de los inhibidores de proteasa y algunos inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (rilpivirina y etravirina). La máxima experiencia se tiene con efavirenz (junto a 2 nucleó[t]sidos), que es considerado el fármaco de elección en este escenario. Sin embargo, los problemas de tolerancia de efavirenz, así como la posible existencia de resistencias hacen necesario disponer de alternativas. Dos inhibidores de integrasa (raltegravir y dolutegravir) son las principales opciones. Raltegravir ha demostrado su eficacia clínica en un pequeño ensayo fase 2⁴, mientras que con dolutegravir solo disponemos de un estudio farmacocinético que muestra que mantiene niveles plasmáticos adecuados si se duplica su dosis (a 50 mg/12 horas) cuando se coadministra con rifampicina⁵. No son esperables otras interacciones entre los antirretrovirales y los antituberculosos distintos a las rifamicinas, con la única excepción de bedaquilina, que debería evitarse con los inhibidores de proteasa (por incrementar los niveles de bedaquilina y el riesgo de toxicidad) y los no-nucleósidos (por disminuir los niveles de bedaquilina, con riesgo de ineficacia).

Bibliografía

1. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, *et al.* Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18:700-708.
2. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, *et al.* Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31:672-684.
3. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, *et al.* Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14: 563-571.
4. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, *et al.* Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:459-467.
5. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:21-27.

Diagnosis and Management of TB-IRS

Christian Manzardo

MD, PHD. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondence:

Christian Manzardo

E-mail: CMANZARD@clinic.ub.es

Abstract

Tuberculosis is the most common opportunistic infection in HIV-infected patients worldwide. A subgroup of patients with TB-HIV coinfection starting antiretroviral treatment may experience paradoxical worsening of their disease as a result of an exaggerated immune response towards an active (but also subclinical) infectious agent, despite an appropriate virological and immunological response to antiretrovirals. This clinical condition, known as immune reconstitution inflammatory syndrome, may cause significant morbidity and even mortality if it is not promptly recognized and treated.

Introduction

Despite the fact that combined antiretroviral therapy (cART) leads to good control of HIV infection in individuals starting treatment with a CD4+ T-cell count above 200 cells/ml, delayed diagnosis of HIV infection can mean that some patients initiate cART with severe impairment of their immune system. Despite efforts to diagnose HIV infection earlier, a considerable proportion of patients still present late, with a CD4+ T-cell count less than 200/mm³, an AIDS-defining condition, or both.

A low CD4+ T-cell count exposes the patient to a higher risk of opportunistic infections (OIs) and to a less sustained virological response when cART is started. The presence of a concomitant OI can complicate management, and pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between cART and drugs used to treat OI can occur (e.g. between rifampin and protease inhibitors)¹. Moreover, a worsening of clinical condition can be observed in a subgroup of patients starting cART as a result of an immune response to an active (but also subclinical) opportunistic agent, despite a correct virological response to cART. This syndrome, which is known as immune reconstitution disease (IRD) or immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), may result from a reconstitution of the adaptive immune system's ability to

recognize pathogens/antigens in patients with an already diagnosed or latent OI², although more recent data have implicated the innate immunity in the pathogenesis of this clinical picture. Although the vast majority of IRIS cases have been described in the context of advanced HIV infection after the commencement of effective cART, clinical deterioration has also been observed in other clinical contexts, such as after stem cell transplant and in some HIV-negative patients with tuberculosis after starting anti-tuberculous treatment.

Case definition and Clinical Manifestations

A case definition for use in resource-limited settings and partially applicable to resource-rich settings has been published for TB-associated IRIS³. The definitions distinguish between 'paradoxical' TB-associated IRIS (diagnosis of TB is made before the initiation of cART and immune reconstitution enhances the inflammatory response against viable mycobacteria), and 'unmasking' TB-associated IRIS (TB is diagnosed after the initiation of cART as a prominent inflammatory reaction that may be the consequence of the immune system attempting to recognize latent viable or nonviable mycobacteria). The inflammatory characteristics of unmasking IRIS differentiate this clinical syndrome from antiretroviral-associated TB, in which active TB is diagnosed after the initiation of cART but which does not have the inflammatory component of IRIS [15]. However, all these definitions are provisional and need to be validated in clinical practice. In a study published by Haddow *et al.* in 2010 a clinical validation of this case definition was applied in 333 clinical events, in which a diagnosis of TB-IRIS or ART-associated TB was possible. Based on expert opinion, there were 18 paradoxical TB-IRIS events, of which 13 (72.2%) were also IRIS under the INSHI case definition. Among the 19 unmasking TB-IRIS events based on expert opinion, 12 (63.2%) were considered TB-IRIS under the INSHI definition. Of 240 non-IRIS and possible IRIS events in the potential unmasking

TB-IRIS group, there was 100% agreement by the INSHI definition. Overall, this study showed a good agreement between expert opinion and the INSHI case definition for both paradoxical and unmasking events. These data support the adoption of this definition in clinical practice also outside resource-limited settings. From a clinical perspective, TB-associated IRIS is characterized by fever, enlarged lymph nodes (mainly cervical, intra-thoracic, and intra-abdominal nodes, but also axillary, supraclavicular, and inguinal nodes), worsening of lung infiltrates, CNS manifestations such as meningitis or abscesses, serositis (pleural effusion, ascites, pericardial effusion), gastrointestinal perforation, and skin or intra-abdominal abscesses. The more uncommon manifestations are ocular, suprarenal, and genitourinary. Risk factors for TB-associated IRIS are the same as those stated above for all causes of IRIS. Early initiation of cART, low CD4+ T-cell count, higher viral load, black race, and extrapulmonary TB are the most common risk factors for TB-associated IRIS³. Below, we address the clinical management of TB-associated IRIS and optimal timing for initiating cART after diagnosis of TB in an antiretroviral-naïve HIV-infected patient.

Best timing for starting cART in the context of TB-HIV coinfection

TB is the second most common OI in some resource-rich settings and the most common worldwide. Almost all randomized clinical trials on timing of cART in the context of HIV/TB co-infection have been conducted in resource-limited settings, whereas in resource-rich countries only observational data are available. The SAPIt study found that antiretroviral treatment should be started during anti-TB treatment in patients with pulmonary TB and should not be delayed after finalization of the latter, at least for patients with pulmonary TB and CD4+ T-cell counts equal to or lower than 500 cells/ μ L. A subanalysis of this trial concluded that, in patients with pulmonary TB and a CD4+ T-cell count under 50 cells/ μ L, initiation of cART within 4 weeks was associated with better AIDS-free survival, even when the patient was at higher risk of IRIS. Furthermore, a CD4+ T-cell count greater than 50 cells/ μ L reduced the risk of IRIS without compromising AIDS-free survival. Data from the ACTG 5221 STRIDE and CAMELIA trials also confirmed that, for very immunosuppressed individuals (CD4+ T-cell count under 50 cells/ μ L, mainly from resource-limited countries), early cART (within 2 weeks) significantly reduced the risk for disease progression and death despite a higher incidence of IRIS in early treatment arms. However, it is unlikely that these findings can be generalized to patients with TB meningitis, since data from another strategy trial comparing early initiation with deferred initiation of cART in HIV-infected

patients with TB meningitis revealed that delayed cART was not significantly associated with higher mortality during a 9-month follow-up or with a higher incidence of severe adverse events and intracranial inflammatory response (probably IRIS) in the early treatment arm. However, the high proportion of patients with advanced TB meningitis severity grades was a key factor in the overall mortality in this study and may have been related to the prolonged symptom duration (median duration of symptoms, 21 days; interquartile range, 10–30 days) prior to study entry.

Marais *et al.* found a proportion of TB-IRIS of 44% in patients with tuberculous meningitis starting HAART within 14 days from TB diagnosis, with a mortality of 25% during the first 9 months of follow-up. The risk for IRIS was significantly associated to high CSF neutrophil counts and *Mycobacterium tuberculosis* CSF positive culture at baseline. This study also determined that high levels of TNF- α and low levels of IFN- γ in the CSF might predict IRIS.

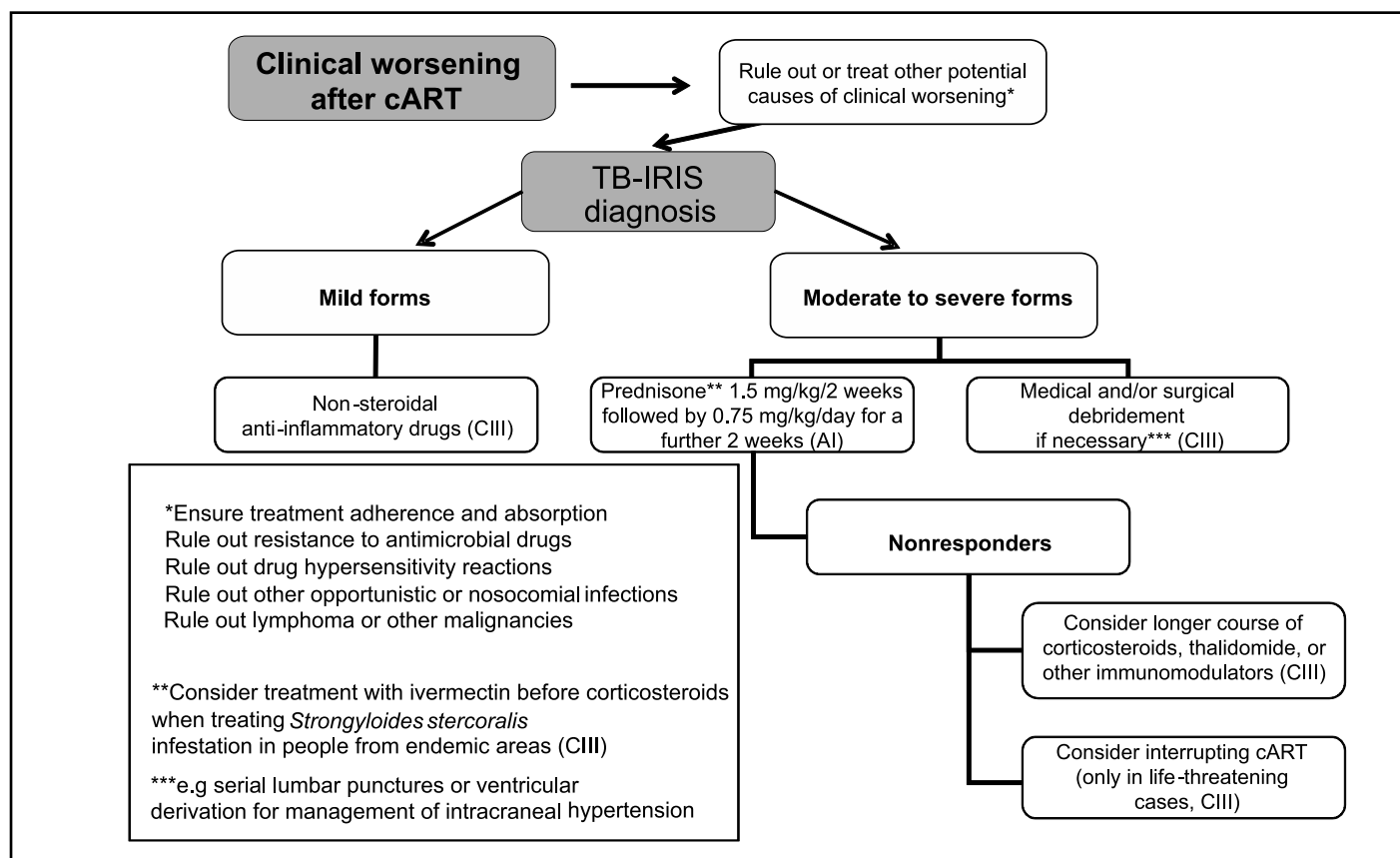
Based on data from clinical trials, we can offer some advice on the best timing for starting cART in the context of HIV-TB co-infection:

- For active TB other than tubercular meningitis:
 - In patients with a CD4+T-cell count of less than 50 cells/ mm^3 , cART should be started during the first two weeks after starting TB treatment.
 - In patients with a CD4 T cell count equal to or above 50 cells/ mm^3 , cART should be started between 2 and 8 weeks after starting TB treatment.
- For tubercular meningitis, and independent of the CD4+ T-cell count, cART should be started between 4 and 8 weeks after starting specific anti-TB treatment.

Clinical Management

IRIS is a potentially life-threatening condition (mortality, 3%-20%), and optimal clinical management is crucial for good prognosis. However, heterogeneous pathogenesis and clinical manifestations and the lack of controlled data for treatment of IRIS make it difficult to provide clear guidelines. The most important aspect of management is probably physicians' ability to suspect and recognize this clinical picture in order to rule out other possible causes of clinical worsening. Although no controlled data are available, some authors and the US national institute of health guidelines for treatment of opportunistic infections in adults suggest that mild cases may be treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, even if particular attention must be paid to avoiding interactions with cART, especially if a regimen based on protease inhibitors is administered. For more severe forms of IRIS, the drugs of choice are high-dose corticosteroids.

Figure 1. Shows a proposed clinical management algorithm for TB-IRIS.



The only controlled data on corticosteroid use in the context of moderately severe TB-IRIS were published in 2010 by Meintjes *et al*⁴ who showed that a 2-week course of prednisone at 1.5 mg/kg/day followed by 2 weeks of 0.75 mg/kg/day significantly reduced symptom severity, improved quality of life, and reduced hospital stay without severe corticosteroid-related side effects. In more severe cases, larger periods of corticosteroids and/or other immunomodulators (e.g., thalidomide, pentoxifylline, chloroquine, TNF- α inhibitors, and leukotriene antagonists) may prove useful, although clinical experience is very limited. In order to prevent hyperinfestation by *Strongyloides stercoralis* in patients who reside or have lived in endemic areas, empirical eradication with ivermectin before high-dose corticosteroid regimens should be strongly considered. Surgery may be necessary in cases of bowel perforation, splenic rupture, or enlarged lymph nodes responsible for airway or deep vein compression.

The CCR5 inhibitor maraviroc could have a potential role in the down-regulation of HIV-associated chronic inflammation by blocking the recirculation and trafficking of infected cells in inflamed tissue. However, as stated above, in the CADIRIS trial⁵ maraviroc failed to demonstrate advantages in preventing IRIS.

Death is rarely observed in patients with IRIS and is more

often associated with expansive mass lesions in the brain. IRIS involving the CNS is usually the most life-threatening condition. Interruption of cART should not be a standard approach in the management of IRIS, since other AIDS-defining conditions can develop, and should only be considered in life-threatening cases or following poor response to corticoids.

References

- Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(6):751-67.
- Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):504-10.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, *et al*. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):516-23.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, *et al*. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15): 2381-90.
- Sierra-Madero JG, Ellenberg SS, Rassool MS, *et al*. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet HIV*. 2015;1(2):e60-e67.

MESA: Tuberculosis multidrogoresistente

Moderadores: **Fernando Alcaide**. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Joan Ruiz-Manzano. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

Novedades en el diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR

José A. Caminero

Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas. Unidad MDR-TB. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión).

Correspondencia:

Jose A. Caminero

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

En los últimos 20 años la tuberculosis (TB) con resistencia a fármacos (TB-DR) se ha convertido en una gran amenaza y un reto para la salud pública mundial¹, sobre todo ahora que se acepta su situación epidémica a nivel mundial al reconocerse que más de la mitad de los casos de TB-MDR (TB con Multi-Drogo-Resistencia, que supone resistencia, al menos, a isoniacida –H- y rifampicina –R-) se producen en pacientes que previamente no han recibido tratamiento para la TB¹. Para intentar controlar esta epidemia es necesario, al igual que pasa con la TB, el realizar una detección precoz de los casos y tratar de conseguir su curación.

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas. La clínica y la radiología de la TB-DR son indistinguibles de la TB con sensibilidad a fármacos, por lo que son predictores muy poco específicos de TB-DR. Por lo tanto, el diagnóstico de la TB-DR debe ser siempre microbiológico y/o génico². En la actualidad, en nuestro país, a todo paciente afecto de TB habría que realizarle estudio de sensibilidad a fármacos. Lo recomendado sería realizar estos estudios de sensibilidad a H+R y si el resultado demuestra resistencia a R, se deberían hacer también a la fluoroquinolona (FQ) y al fármaco inyectable de segunda línea (FISL) que se vaya a utilizar en el tratamiento de rescate² (levofloxacina –Lfx-/moxifloxacina –Mfx- y amikacina –Ak-/capreomicina –Cm- en el caso de España). La falibilidad clínica del resultado de un test de sensibilidad convencional a todos estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, puede orientar mucho en la pauta de tratamiento a recomendar. Por el contrario, la credibilidad clínica de un test de sensibilidad al resto de los fármacos es muy inferior y, por lo tanto, que no se aconseja testarlos de rutina².

Las pruebas de sensibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras precisan micobacterias en fase de crecimiento activo en los medios de cultivo, por lo que los resultados se demoran un mínimo de 2-3 semanas si se utilizan medios líquidos, y hasta 4-8 semanas en el caso de los medios sólidos². Puede ser un tiempo excesivo en la decisión del tratamiento ideal que debe recibir el enfermo. Sin embargo, las pruebas moleculares permiten disponer de resultados en 24-48 horas, al detectar por técnicas de amplificación genética, mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB. De entre estas técnicas es necesario resaltar el Xpert MTB/RIF (Cepheid) que, además de ser mucho más sensible que la baciloscopia (aporte importante en la detección precoz, pues puede dar positivo hasta en el 70-90% de los casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo), puede detectar resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%³. Y también el Genotype MDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (LPA, por sus siglas en inglés *Line Probe Assay*), con el que se pueden detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a isoniacida (*katG* e *inhA*) y rifampicina (*rpoB*) en un plazo de 48 horas⁴. Además, ambas técnicas moleculares pueden realizarse en muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. También parecen muy prometedores los resultados logrados con otra versión de LPA, el denominado Genotype MDRsl (Hain), que permite detectar resistencia a las FQs y a los FISL⁵, con una muy elevada credibilidad.

Con respecto al tratamiento de la TB-DR, deben seguirse las mismas bases bacteriológicas que para el tratamiento del resto

Tabla 1. Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los Fármacos anti-tuberculosos a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para la TB, tanto sensible como resistente a fármacos^{2,6}.

<p>1. Fármacos de Primera Línea de administración Oral*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos Esenciales: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida. - Fármaco Acompañante: Etambutol. <p><i>*Utilizar todos los posibles.</i></p>
<p>2. Fluoroquinolonas**</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altas dosis de Levofloxaxina, o Moxifloxacin → Todos son Esenciales. <p><i>**Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es la misma. Considerarlo como fármaco activo en los casos con TB-MDR. Añadirlo, pero no considerarlo como fármaco activo en los casos TB-XDR.</i></p>
<p>3. Fármacos Inyectables de Segunda Línea***</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estreptomocina, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina → Todos son Esenciales. <p><i>*** Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es muy similar. Considerarlo como fármaco activo en los casos con TB-MDR. Añadirlo, pero no considerarlo como fármaco activo en los casos TB-XDR. Evitar estreptomocina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniacida (pero puede considerarse si se demuestra su sensibilidad en e antibiograma y no ha sido utilizada previamente en el enfermo).</i></p>
<p>4. Otros Fármacos de Segunda Línea menos eficaces****</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, PAS → Todos son Acompañantes. <p><i>****Utilizar todos los posibles si son necesarios. Etionamida y protionamida son intercambiables porque tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos secundarios. Lo mismo ocurre con cicloserina y terizidona.</i></p>
<p>5. Otros Fármacos con menor experiencia clínica*****</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos Esenciales: Linezolid, Bedaquilina, Delamanid. - Fármacos Acompañantes: Clofazimina, amoxicilina/clavulánico, Meropenem/Imipenem. <p><i>*****Utilizar todos los posibles si son necesarios.</i></p>

de las TB, o sea, asociar un mínimo de 3-4 fármacos para evitar la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado que no solo asegure la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad². De estos 4 fármacos, al menos dos de ellos deberían ser fármacos “esenciales”, que son los que eliminan la mayor parte de la población bacilar y pueden curar al enfermo, uno con buena actividad bactericida y otra buena capacidad esterilizante. Para ayudar en la selección de los 3-4 fármacos que deben componer un tratamiento de la TB, se ha aceptado clasificarlos en 5 grupos diferentes (Tabla 1), empezando por el Grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia^{2,6}. Aunque la experiencia acumulada en los últimos años evidencia que alguno de los fármacos del grupo 5 (linezolid, bedaquilina y delamanid) son claramente más eficaces que algunos de los clasificados en grupos anteriores y, por lo

tanto, muy probablemente se deberán utilizar antes que ellos en un futuro próximo⁶.

En base a los razonamientos expuestos, el tratamiento ideal para los casos con TB-MDR que no tienen resistencia a FQ + FISL, sería la asociación durante 21 meses de moxifloxacin (o altas dosis de levofloxacin), protionamida, cicloserina y pirazinamida, con el refuerzo de la capreomicina (u otro inyectable como amikacina o estreptomocina si es sensible y no se ha utilizado previamente) hasta conseguir la negativización de los cultivos o hasta un mínimo de seis meses² si las lesiones son muy extensas. Sin embargo, aunque es un régimen muy eficaz, su tasa de éxito no suele superar el 55-70% por la elevada tasa de abandonos que tiene⁷, en parte por la duración del mismo, y en parte por su mala tolerancia y toxicidad. Es por ello que, en la actualidad se están fomentando mucho los regímenes acortados de tratamiento de la TB-MDR, similar al que se ha mostrado exitoso

en Bangladesh (tasa de éxito terapéutico cercano al 90% y un esquema de sólo 9 meses)⁸. Ya el *Global Drug Initiative del Stop TB Partnership*⁹ apoya la posibilidad de utilizar un régimen total de 9 meses, con una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser Ak o Cm en nuestro país), moxifloxacina a altas dosis, clofazimina, etionamida/protio-namida, pirazinamida, etambutol y altas dosis de isoniacida. La fase de continuación sería de 5 meses moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida.

Cuando los pacientes con TB-MDR tienen además resistencia añadida a las FQs, los FSL, a ambos, o incluso patrones más amplios de resistencia es necesario que sean tratados por personal muy experto en el tema y en Unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y abordaje adecuado de sus reacciones adversas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Document. 2014;WHO/HTM/TB/2014.08:1-149.
2. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, *et al*. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
3. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
4. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1559-66.
5. Theron G PJ, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, Steingart KR, Dheda K. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10):Art. No.: CD010705. DOI: 10.1002/14651858.CD010705.pub2.
6. Caminero JA SA. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
7. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, *et al*. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8): e1001300:doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
8. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, *et al*. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1180-7.
9. Partnership GD-rTIGAWgotST. The evaluation of effectiveness and safety of a shorter standardized treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. Stop TB Partnership, Geneva. 2015.

Tuberculosis multi drogo-resistente. La experiencia desde la clínica de Serveis Clínic

Yoel González, Israel V. Molina, José Maldonado, Neus Altet, Juani Soteras, Nuria Forcada, Mariló Montes, Núria Suárez, Joan Pau Millet

Serveis Clínic S.A.U. Barcelona.

Correspondencia:

Yoel Gonzalez tapia

E-mail: clinica@serviciosclinicos.com

E-mail: tapia1019@gmail.com

Serveis Clínic (SSCC) es un centro socio-sanitario especializado en el diagnóstico y tratamiento integral de los pacientes con cualquier forma clínica de tuberculosis (TB). Se tratan, además de los casos pansensibles, todos los casos de resistencia a fármacos,

ya sean mono-resistentes, poli-resistentes, multi-drogoresistentes (MDR-TB) (resistentes a isoniacida y rifampicina) o incluso a pacientes con TB extremadamente resistentes o XDR-TB, es decir, MDR-TB con resistencia a las quinolonas e inyectables. Aunque

está ubicado en la ciudad de Barcelona, es un centro de referencia para el ingreso de todos los pacientes de Cataluña que lo requieran. Además de contar con un servicio de hospitalización de larga estancia, dispone de un equipo especializado en la administración del tratamiento directamente observado de forma ambulatoria llamado ETODA. Éste administra el tratamiento en las ciudades de Barcelona y Lleida y en la zona de Costa de Ponent y El Maresme.

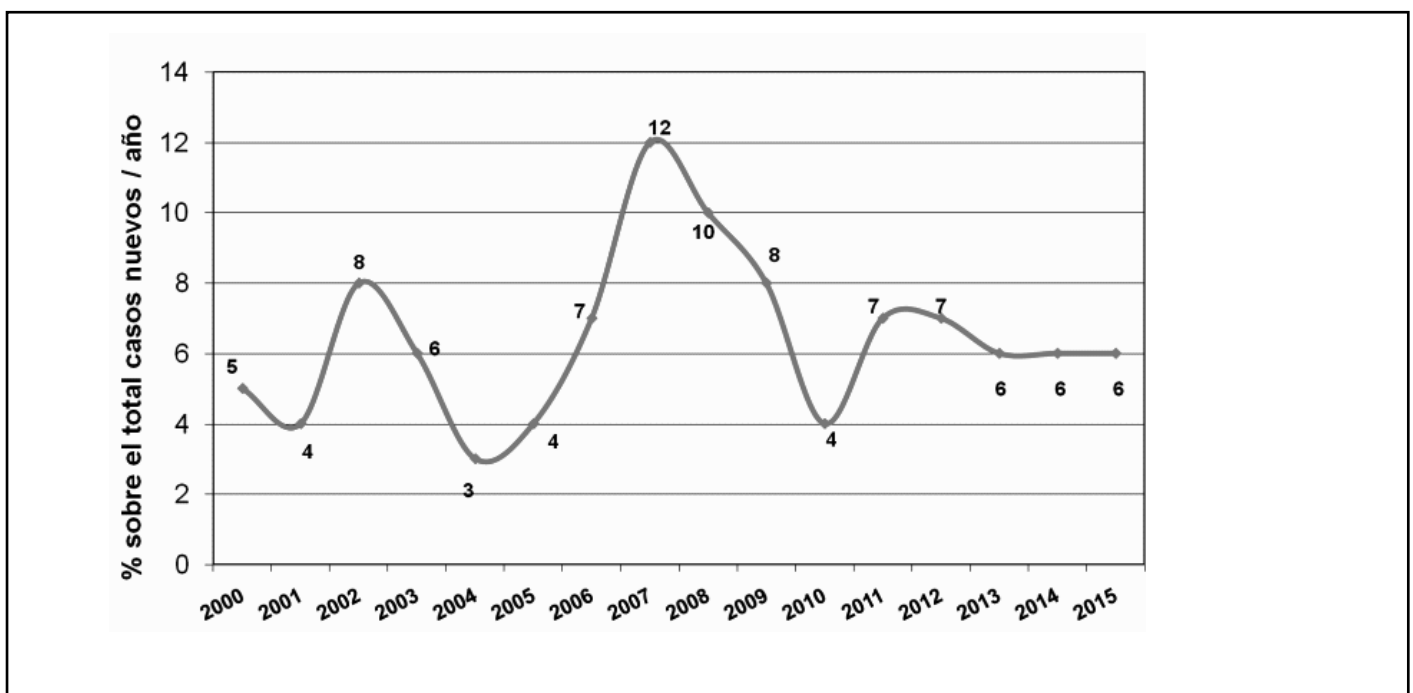
Desde su inicio hace más de 22 años, SSCC trata de forma eficiente todo tipo de casos de TB. Aunque pueden ser ingresados todos los pacientes que los clínicos de diferentes centros consideren oportunos, en la clínica suelen ingresar sobretodo pacientes especialmente vulnerables, con factores de riesgo de abandono del tratamiento, algunos inmigrantes o pacientes sin domicilio fijo. El centro cuenta con personal médico y de enfermería que dan cobertura sanitaria las 24 horas, los 365 días del año. SSCC cuenta además con tres trabajadoras sociales y un servicio de rehabilitación y gimnasio para todos los pacientes que lo requieran. Los profesionales del centro tienen experiencia en el manejo de casos no solamente complicados desde el punto de vista clínico sino también desde el punto de vista social.

SSCC colabora estrechamente el Programa de TB de Cataluña, con las diferentes Unidades de Vigilancia Epidemiológica de Cataluña y con el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la ciudad de Barcelona (PPCTB). El centro es una

pieza clave también para el ingreso de los casos de Hospitalización Terapéutica Obligatoria vía judicial. Ésta se activa desde Epidemiología si algún paciente con TB Pulmonar rechaza el tratamiento, evitando comprometer la Salud Pública de toda la población. Existe una relación muy estrecha con los profesionales dedicados a la vigilancia epidemiológica, los clínicos de otros centros, los diferentes laboratorios de microbiología de toda Cataluña e incluso la Atención Primaria si es preciso. El laboratorio de microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona es el de referencia para el envío de las diferentes muestras biológicas y con el que se colabora estrechamente en distintas líneas de investigación.

En el periodo 2000-2015 (Septiembre) en tan sólo la clínica se han atendido un total de 1.219 pacientes. La mediana de edad fue de 41,8 años, 1067 (87,5%) fueron hombres y 152 (12,5%) fueron mujeres. Un total de 685 (56,2%) pacientes habían nacido en España y 534 casos (43,8%) eran inmigrantes. Se atendieron un total de 81 personas con MDR-TB o XDR-TB (X/MDR), con una prevalencia global del 6,4%. Entre los 81, un total de 7 casos (8,6%) eran XDR, todos ellos inmigrantes de países de baja renta y alta incidencia de TB. El 29% de los pacientes XDR nunca habían sido tratados previamente de TB. Entre los 81 casos X/MDR-TB, un total de 57 casos (70%) eran inmigrantes. Entre los 74 casos de MDR, la mediana de edad fue de 36,2 años (Rango 18-73 años) y predominaron los hombres 55 (74%). La Figura 1

Figura 1. Evolución del porcentaje anual de casos con MDR-TB respecto del total de casos ingresados en la clínica Serveis Clínics (2000-2015).



muestra, en el periodo 2000-2015, el porcentaje anual de casos con MDR-TB respecto del total de casos. Los casos procedían sobretodo de las Zonas de Europa del Este (19 casos, 38%), de Sudamérica (14 casos, 27%), Norte de África (7 casos, 13%), Asia (8 casos, 15%) y del resto de África (2 casos, 8%). Entre los MDR-TB, 10 casos (13,5%) de eran VIH, 16 (21,6%) eran usuarios de drogas, 46 (62%) eran fumadores, 23 (31%) tenían criterios de alcoholismo, 5 (7%) eran diabéticos y 2 (3%) habían estado en tratamiento inmunosupresor. El tipo TB predominante fue la TB Pulmonar con 69 (93,2%) casos, de los cuales 61 (88,4%) eran bacilíferos. El 40 (54,1%) fueron MDR-TB que nunca antes habían tenido TB (Resistencias primarias). Cabe destacar que el 80% de las MDR tenían resistencia a algún otro fármaco anti-TB. Del total de 74 casos de MDR a fecha de Septiembre de 2015, 9 seguían en tratamiento, el 76,9% (50 de los 65 restantes) habían sido curados, el 7,7% (5 casos) fueron Éxitos y el 15,4% (10 pacientes) fueron perdidos o trasladados.

Estos datos observados en nuestro contexto contrastan con los que la publicados por la OMS. La emergencia de la MDR-TB y XDR-TB supone una nueva amenaza para el control de la enfermedad a escala mundial. A nivel global, en el año 2013, más de 480.000 personas desarrollaron TB MDR y a pesar de que la tasa de mortalidad haya disminuido un 45% desde 1990, se estima que hubo unas 210.000 muertes. Se calcula que la proporción de nuevos casos de MDR fue del 3,5% a nivel mundial, proporción que ni ha cambiado los últimos años. Esta proporción se eleva hasta un alarmante 35% en regiones como el Este de Europa donde, junto a Asia Central son las que tienen mayores niveles de MDR. Las cifras de la OMS subrayan una importante y preocupante subnotificación de los casos de MDR. Se estima que en algunas zonas menos del 20% de los pacientes MDR está recibiendo tratamiento. Respecto al cumplimiento del tratamiento de los casos, a nivel global, según la OMS, el tratamiento de los casos de MDR se completa en el 36-79% de los casos. Estos datos se consideran preocupantes pues son porcentajes de curación que en algunos territorios se asimilan a los que existían en la era pre-antibiótica.

El tratamiento de los casos con MDR-TB requiere utilizar pautas más largas, fármacos muchas veces menos eficaces, más costosos y más asociados a efectos adversos. Todo ello pone en riesgo la adherencia del paciente al tratamiento y por tanto el buen cumplimiento hasta la curación, incrementando de no ser así, la aparición de recaídas en TB y la creación de nuevas

resistencias. La posibilidad de realizar a los pacientes ingresados un seguimiento clínico cercano a partir de las visitas médicas diarias, los exámenes de laboratorio, las radiografías de control periódicas así como recogida y el cultivo de muestras biológicas, facilita una prescripción más dirigida del tratamiento y un mejor control tanto de los efectos secundarios de los fármacos así como de los diferentes factores de riesgo o comorbilidades que presentan los pacientes. Todo ello es fundamental para garantizar la adherencia durante todo el tratamiento y llegar a curar a los enfermos. Todo esto se realiza priorizando el trabajo en equipo multidisciplinar a partir de las reuniones y sesiones periódicas donde se comentan los diferentes casos ingresados no sólo en la clínica sino también en el ETODA.

Se estima que actualmente más del 50% de los casos de MDR TB se concentran en pacientes nunca antes tratados de TB lo que confirma la existencia de contagio y por tanto una preocupante circulación de cepas MDR en la población. Por ello, y aunque hoy en día la MDR-TB no supone en nuestro contexto un problema relevante de Salud Pública, no debemos bajar la guardia. Es necesario seguir realizando una vigilancia estrecha y un diagnóstico y tratamiento precoz centrado en el paciente y sus contactos. Mientras no exista una evidencia científica firme sobre el cómo prevenir, diagnosticar y tratar los casos de MDR TB, la toma de decisiones en cada caso y circunstancia, deberá basarse en la experiencia clínica y en las recomendaciones que aportan los documentos de consenso trabajados y publicados por los expertos.

Bibliografía

- Drug Resistant TB: Surveillance and Response. Supplement Global TB Report 2014. WHO, 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23-63.
- Falzon D, Mirzayev F, Wares F, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J.* 2015;45:150-60.
- Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:44-59.
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-42.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012;39:807-19.

Experiencia de resiliencia

Enrique Delgado

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Enrique Delgado

E-mail: enrique30delgado@yahoo.com

Han pasado 6 años desde el día en que mi vida dio un giro de 360 grados. Luego de un diagnóstico inesperado, tratamientos fallidos, miles de cc en medicamentos que mi cuerpo ha procesado, una lobectomía y situaciones que volcaron mi estabilidad emocional, sigo en la lucha para ganar la guerra contra una de las enfermedades más siniestras que existen...

El inicio

Panamá septiembre de 2009, sería el principio de la etapa más crucial y dolorosa de mi vida. Una noticia que transformó todo lo que conocía como una vida común y corriente, se convierte en una carrera por **sobrevivir** a una **enfermedad silenciosa pero tremendamente dolorosa y mortal**.

Fiebre, tos y un dolor intercostal fueron los motivos para realizar una visita al médico, en donde luego de realizar los exámenes correspondientes, el terrible diagnóstico indica una **tuberculosis**.

Al explicarme el tratamiento y lo avanzado que estaba la enfermedad, igualmente al comprobar que mi pulmón tenía un agujero del tamaño de una moneda de 2 euros, mi estado de *shock* fue tal que me llevo varias horas poder enfocar para poder entender lo que me esperaba en un futuro inmediato.

Los tratamientos

En Septiembre de 2009 me hospitalizan en **aislamiento** para dar comienzo a un tratamiento bajo un esquema con medicamentos de primera línea.

Se intenta con los recursos disponibles al momento, un 2do esquema en el que se modifican algunos medicamentos y se gestiona un nuevo aislamiento por 21 días. Al final del período establecido, se observa una mejoría notable. Era el mes de enero de 2011 cuando un fuerte dolor intercostal me lleva a una sala de urgencias nuevamente. El **surreal diagnóstico** indica que retornaron los infiltrados en el pulmón y que nuevamente están activos los bacilos. La decisión fue tomada, luego de una profunda serie de evaluaciones basadas en la incertidumbre y el pánico

de no poder controlar esta creciente realidad que crecía dentro de mi pulmón y se resistía a desaparecer. El lóbulo superior de mi pulmón derecho sería extraído...

He soportado dolores físicos intensos por algunas lesiones, sin embargo uno de los más espeluznantes y horribles es el sentir un tubo dentro de tu pulmón para drenar luego de una lobectomía. Sin embargo el **dolor de estar separado de mi familia** por aislamientos y por decisiones para salvaguardar su seguridad, es aún peor e inimaginable.

Los obstáculos

Sin muchas herramientas para gestionar cultivos efectivos y rápidos tanto de primera como de segunda línea, la **falta de medicinas** para los tratamientos y el escaso presupuesto para el programa de TB Nacional se convierten principales obstáculos en la carrera que permita continuar con vida.

Entendiendo que la operación no confirmaba la cura, nos dirigimos a Perú en donde nos brindaron el apoyo para iniciar un **tercer esquema MDR** al igual que realizar todas las pruebas necesarias para confirmar cualquier otra sospecha. Corría para entonces el mes de Mayo de 2011. Luego de 4 meses de estadía en Perú junto a mi madre, (los cuales fueron financiados por fondos particulares y aportes de amigos, familia y la empresa donde laboraba), retorno a Panamá con un esquema MDR definido.

Con el valioso aporte del Ministerio de Salud de Perú el cual fue una **donación de medicinas** claves para el esquema a seguir, retorno a Panamá para continuar mi guerra, esta vez serían 2 años a cumplir para tratar de eliminar de una vez por todas al descubrimiento de Koch que se resistía a abandonar mi cuerpo.

Impacto en la vida familiar, **impacto psicológico**, social, laboral, económico y un sinfín de situaciones de extrema angustia por afrontar, son los elementos en que no solo convierte a la TB en una tragedia sino también en una **realidades más tristes** que debe soportar el entorno de un enfermo.

Luego de un año de haber finalizado con éxito el tercer tratamiento, demostrando mejoría física y clínica, decido por motivos personales realizarme una tomografía (CAT). El resultado

del examen mas unas pruebas de Genxpert, hacen realidad la más horrible de las pesadillas en mi vida, sentía en ese momento que el tiempo se paraba y que la vida me jugaba **la peor y más cruel** de las pasadas.

La carrera final

Sacando **fuerzas emocionalmente** decido con mi esposa, el irme a Barcelona a buscar apoyo para ganar lo que sería la 4ta batalla. Una nueva separación familiar y una decisión trascendental para el resto de nuestras vidas, nos marca para continuar la carrera.

Barcelona Julio de 2014, exámenes revelan una **TB XDR** y permanezco en aislamiento respiratorio 4 meses. Resido actualmente en un Centro Especializado en Barcelona el cual actualmente es mi hogar, he conocido a gente increíble que me apoya en el duro camino de soportar esta experiencia con una

extrema dosis de fuertes drogas, que prácticamente te inutilizan físicamente.

La resiliencia y el conocer a otros pacientes con realidades aún más crueles que la mía, me generan un sentimiento de protección y afecto en donde estas personas se convierten en tu familia. A pesar de mi condición debo hacer el intento de levantar la voz por los que no pueden y comunicar que, sin el apoyo de muchos tanto en el ámbito médico, gubernamental, social, como económico, cada años existirán mas familias librando estas mortales batallas, pero sin armas con que defenderse ni estrategia para vencer al enemigo.

Octubre 2015, trato de tener una **vida normal** con el tratamiento actual, sin embargo libro una lucha adicional con los efectos secundarios algunos irreversibles.

Con un gran esfuerzo mi familia se mudó a Barcelona y esperamos con paciencia los 10 meses que faltan para culminar la **carrera de mi vida**, con el apoyo de todos los que me rodean.

Estudio de combinaciones de fármacos antituberculosos con métodos *in vitro* y *ex-vivo*

Griselda Tudó Vilanova

Servei de Microbiologia. Hospital Clínic de Barcelona-ISGlobal.

Correspondencia:

Griselda Tudó

E-mail: griselda.tudo@ub.edu

El tratamiento de la tuberculosis consiste en la administración de diferentes fármacos que actúan sobre diferentes dianas y estatus metabólicos existentes en una lesión tuberculosa. La terapia combinada, además, evita la aparición y selección de resistencias que pueden inutilizar para siempre estos antibióticos.

El estudio de la susceptibilidad *in vitro* de los aislados clínicos de *M. tuberculosis* se realiza de acuerdo al antibiograma convencional, que analiza individualmente los fármacos sin tener en cuenta el efecto de la combinación, que es la manera como se administran y actúan *in vivo* en los pacientes.

La actividad resultante de las interacciones entre distintos fármacos puede ser definida como sinergismo, antagonismo e indiferencia. Sinergismo significa que el efecto de la combinación es más activo que cada fármaco individualmente. Contrariamente, antagonismo es el efecto negativo, los fármacos, o al menos uno de ellos, por separado son más efectivos que la combinación. Si no existe ningún tipo de interacción entre los fármacos siendo la combinación igual de efectiva que los fármacos individuales se habla de indiferencia.

Se han descrito distintos métodos para el estudio de las combinaciones de fármacos *in vitro*. Las técnicas más relevantes son el tablero de ajedrez y las curvas de letalidad. El primero permite estudiar un gran número de concentraciones simultáneamente. Los resultados son interpretados según el valor del índice de la *Concentración Inhibitoria Fraccionada* (FIC) obtenido de dividir las *Concentraciones Mínimas Inhibitorias* (CMI) en combinación para cada fármaco y las CMIs individuales de estos. Sinergismo es interpretado como una disminución de la CMI de dos diluciones del fármaco en combinación respecto a la CMI individual más activo (Lorian, 2005). El estudio de las curvas de letalidad a diferencia de la metodología del tablero de ajedrez es una técnica dinámica que permite detectar la actividad bactericida junto a la inhibitoria. La técnica se basa en el recuento de bacterias viables durante un tiempo determinado con diferentes combinaciones y concentraciones de los fármacos a estudiar con un inóculo establecido previamente (Lorian, 2005). Para el estudio de *M. tuberculosis* se ha evaluado la actividad de más de dos fármacos simultáneamente. Así, se ha hecho necesario adaptar la metodología a las características de este microorganismo. Existen ya algunos trabajos publicados que aportan información referente a la actividad conjunta de las combinaciones de antibióticos frente a *M. tuberculosis* utilizando ambas técnicas (Rey-Jurado *et al.*, 2012, Rey-Jurado *et al.*, 2013, López-Gavin *et al.*, 2015).

Para el estudio de combinaciones *ex vivo* se ha propuesto el uso de cultivos celulares que pueden ser de origen murino como la J774 o humano como la THP-1. El uso de macrófagos infectados con cepas de *M. tuberculosis* y tratados con combinaciones de fármacos aporta información no solo de las interacciones entre fármacos sino también del grado de penetración que

estos tienen en la lesión tuberculosa (Rey-Jurado *et al.*, 2013). Se trata de un modelo con ciertas limitaciones pero que permite la aproximación a "un modelo humanizado" muy útil para estudios posteriores ya sea en modelos animales, como en ensayos clínicos en humanos. En un momento en que existen en distintas fases de investigación al menos 30 fármacos, con potencialidad tanto en el tratamiento de tuberculosis causada por cepas sensibles, como en la tuberculosis resistente y multiresistente, este aspecto adquiere especial relevancia. Ello es debido a que las posibles combinaciones a estudiar sobrepasan las posibilidades de ensayos clínicos con resultados a corto y medio plazo. Opciones alternativas como las mencionadas *in vitro* y *ex vivo*, cobran valor para conclusiones preliminares.

Bibliografía

- Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. Antimicrobial combinations. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (Eds). 2005.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Martínez JA, González-Martín J. Synergistic effect of two combinations of antituberculous drugs against *M. tuberculosis*. *Tuberculosis (Edind)*. 2012;92(3):260-3. doi: 10.1016/j.tube.2012.01.005.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Puig de la Bellacasa J, Espasa M, González-Martín J. In vitro effect of three-drug combinations of antituberculous agents against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):278-280. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.11.011.
- López-Gavin A, Tudó G, Vergara A, Hurtado JC, González-Martín J. In vitro activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Levofloxacin, moxifloxacin and UB-8902 in combination with clofazimine and pretomanid. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep 7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.004.
- Rey-Jurado E, Tudó G, Soy D, González-Martín J. Activity and interactions of levofloxacin, linezolid, ethambutol and amikacin in three-drug combinations against *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a human macrophage model. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Dec;42(6):524-30. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.07.014.

MESA: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ITL Y DE LA TUBERCULOSIS Y EN EL CONTROL DE PACIENTES TRATADOS CON ANTI TNF

Moderadores: M^a Luiza de Souza. *Unidad de Tuberculosis de Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Adrián Sánchez. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Detección de interleucina-2 e interferón-gamma para diferenciar infección tuberculosa latente de enfermedad tuberculosa activa

Miguel Santin

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel Santin

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

En la actualidad se dispone de dos métodos de diagnóstico de infección tuberculosa: la prueba de la tuberculina (PT), basada en la respuesta de la hipersensibilidad retardada de las células T memoria-específicas frente al PPD (*Purified Protein Derivative*), y los IGRA (Interferón-gamma release assay) que detectan *in vitro* la producción de interferón-gamma (INF-G) por células T específicas al ser estimuladas con antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. La principal ventaja de los IGRA con respecto a la PT es su mayor especificidad, derivada de la utilización de antígenos secretores específicos del complejo *M. tuberculosis*, ESAT-6 y CFPD-10, codificados en la región de diferencia 1 (RD-1), y el TB 7.1, codificado en la región de diferencia 11 (RD-11).

Con la evidencia existente, se puede afirmar que los IGRA tienen una sensibilidad, al menos igual a la PT, y mayor especificidad, especialmente en sujetos vacunados. Sin embargo, al igual que la PT, los IGRA no permiten diferenciar infección latente (ITBL) de enfermedad activa (TB). Se ha demostrado que en la ITBL y la Tb activa expresan un fenotipo diferente de células T memoria-específicas frente a *M. tuberculosis*. En la ITBL predominan las células T memoria-centrales (T_{MC}), productoras de interleucina-2 (IL-2), mientras que las que predominan en la enfermedad activa son las células T memoria-efectoras (T_{ME}), productoras fundamentalmente de INF-G, IL-4, IL-5 y TNF-alfa¹. Para la síntesis de estas citoquinas *in vitro* es necesario un tiempo de estimulación antigénica (incubación) diferente para cada subpoblación celular: las células T_{ME} proliferan y secretan

INF-G tras 16-24 h. de incubación (formulación comercial del QuantiFERON-TB Gold In-tube), mientras que las células T_{MC} necesitan un tiempo superior de incubación (72 h.). De este modo, la detección de niveles elevados de INF-G tras una incubación de 16-24 h. traducirá la proliferación de células T_{ME} , y dado que estas están presentes tanto en ITBL como en TB activa, no nos permitirá diferenciar ambas situaciones clínicas.

Algunos estudios que evaluaron la IL-2 como alternativa o adyuvante de INF-G fracasaron en el intento de demostrar su utilidad para diferenciar ITBL y TB activa^{2,3}. Ello se debió a la incapacidad de detectar niveles de esta citoquina tras una incubación de tan solo 18 h. Posteriormente Biselli *et al.*⁴ estudiaron el perfil de secreción de INF-G e IL-2 en un reducido grupo de enfermos e infectados, cuyos cultivos celulares habían sido incubados 16 y 72 h. El resultado fue que tras la incubación de 18 horas ambos grupos de pacientes presentaban niveles elevados de INF-G, mientras que los de IL-2 eran indetectables o muy bajos. Tras 72 horas de incubación, los niveles de INF-G continuaron siendo elevados en ambos grupos, mientras que sólo en los infectados no enfermos se detectaron concentraciones elevadas de IL-2. Como era de esperar, en un grupo de controles sanos no se detectaron ni INF-G ni IL-2 tras incubación de 18 y 72 horas.

De los resultados de Biselli⁴ sugieren que mediante la evaluación del perfil de citoquinas secretadas a diferentes tiempos de incubación se podría diferenciar ITBL de TB activa y a su vez

de ausencia de infección. A partir de estos resultados, se puso en marcha un estudio multicéntrico para testar esta hipótesis en una población representativa de pacientes, los resultados preliminares del cuál se presentarán en esta ponencia.

Bibliografía

1. Millington KA, Innes JA, Hackforth S, *et al.* Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load. *J Immunol.* 2007;178:5217-26.
2. Toosi Z, Kleinhenz ME, Ellner JJ. Defective interleukin 2 production and responsiveness in human pulmonary tuberculosis. *J Exp Med.* 1986;163:1162-72.
3. Ruhwald M, Petersen J, Kofoed K, *et al.* Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection: potential of a diagnostic test based on IP-10. *PLoS ONE.* 2008;3:e2858.
4. Biselli R, Mariotti S, Sargentini V, *et al.* Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1282-4.

Factibilidad y Valor predictivo de progresión a TB de los IGRAS y la tuberculina en una cohorte de pacientes potencialmente inmunodeprimidos

Angels Orcau

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Angels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

Antecedentes

Desarrollar tuberculosis (TB) es un riesgo en personas inmunodeprimidas y es necesario detectar y tratar a aquellas infectadas (ITL). Por ello queremos comparar la factibilidad de la prueba de la tuberculina (PT) y del Quantiferon-TBGold-in Tube (QF) en una cohorte de pacientes con enfermedades inmuno-mediadas (EIMM) o infectados por VIH y conocer la incidencia de TB durante el seguimiento.

Métodos

Estudio de cohortes prospectivo. Pacientes con EIMM o infectados por el VIH, visitados en tres hospitales de Barcelona durante 3 años (2009-2011), recibieron la PT y el QF y completaron un proceso diagnóstico para excluir la ITL o la TB. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y de resultado del cribaje. Aquellos no enfermos entraron en la cohorte de seguimiento hasta diciembre de 2013. Se ajustó un modelo de regresión logística para conocer factores asociados al resultado de ambas pruebas. Se calculó la concordancia (Kappa test). Se obtuvo la incidencia de TB por personas años de seguimiento (PA) y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de progresión a TB y los intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados

Se incluyeron 925 pacientes, el 53% hombres, una edad mediana de 46 años y un 80% nacidos en España. La PT fue positiva en 280 personas (30,3%) y el QF en 252 (27,2%). Se detectó un enfermo de TB (0,1%) y 324 (35%) con ITL, a 214 de ellos (66,1%) se les indicó TITL y 185 (86,9%) lo finalizaron.

La concordancia global (Kappa=0,62) y en infectados por el VIH (Kappa=0,57) fue moderada. Se asoció a presentar las dos pruebas positivas, ser hombre, y tener más de 47 años y a tener las dos pruebas negativas, estar infectado por el VIH y recibir tratamiento inmunosupresor.

924 personas fueron seguidas y 2 presentaron TB, con una incidencia en la cohorte de no tratados de 8,89 por 10000 PA (IC:1,49-29,39). El VPP para el QF fue 0,46% (IC:0,02-2,94) y para la PT de 0,59 % (IC:0,03-3,75).

Conclusiones

QF no mejora el diagnóstico de ITL y las dos pruebas predicen mal el desarrollo de TB, sobretudo en infectados por VIH, siendo necesario realizar una exhaustiva valoración del riesgo por otros procedimientos. El TITL ha sido muy eficaz para prevenir la TB y la incidencia encontrada ha sido 4 veces superior que la de la población general.

Diagnóstico de la ITL en pacientes pediátricos en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; estudio multicéntrico nacional

Antoni Noguera-Julian

Unitat de Referència de Tuberculosis. Servei de Pediatria. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera

E-mail: ton@hsjdbcn.org

En nuestro país, la incidencia de TB se sitúa alrededor de 19 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, y un 6% de estos son menores de 14 años. Para el diagnóstico de la infección tuberculosa clásicamente se ha utilizado la prueba de la tuberculina (PT) o de Mantoux. En los últimos años, se han desarrollado técnicas basadas en la producción de interferón-gamma (IFN- γ) por las células T sensibilizadas frente a *Mycobacterium tuberculosis* para el diagnóstico de la infección TB (tests IGRA, de Interferon Gamma Release Assays). En la actualidad, se dispone de dos tests IGRA comercializados: QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-G, técnica automatizada de Cellestis; Carnegie, Australia) y T-SPOT.TB (técnica de ELISPOT de de Oxford Immunotec; Oxford, Reino Unido).

El TNF- α es una de las citocinas clave en la respuesta inmune a TB, fundamental en la formación y mantenimiento del granuloma. El tratamiento con fármacos antiTNF α incrementa el riesgo relativo de desarrollar enfermedad TB de 1,6 a 25 veces, en función del fármaco utilizado y de la prevalencia local de infección TB. La enfermedad TB en estas personas muestra mayor agresividad: mayor porcentaje de TB extrapulmonares y diseminadas, presentaciones clínicas inusuales y mayor morbimortalidad. Otros factores de riesgo en estos pacientes son la inmunosupresión asociada a la propia enfermedad de base o a otros tratamientos. Se presume que la mayoría de casos en adultos ocurren por reactivación de la infección TB latente (ITL), más que por primoinfección, especialmente en países de baja endemia. En los últimos años, las políticas de cribado y tratamiento de ITL previo al inicio de fármacos antiTNF α han reducido la incidencia de TB en esta población, aunque sigue siendo superior a la de la población general.

Hasta la fecha, no se dispone de protocolos específicos para el estudio de la infección TB en el paciente pediátrico que va a recibir fármacos antiTNF α . Los protocolos que utiliza cada centro se basan mayormente en las recomendaciones para adultos. Aunque pareciera que los tests IGRA son superiores al PT en

sensibilidad y especificidad, los datos no son concluyentes en la edad pediátrica, especialmente entre los niños más pequeños y los pacientes inmunocomprometidos. Así, cualquier indicio de infección TB, incluso ante la negatividad del resto de resultados, aconsejaría la quimioprofilaxis secundaria previa al inicio de antiTNF α .

Presentamos los resultados preliminares de un estudio multicéntrico nacional retrospectivo-prospectivo transversal de pacientes en edad pediátrica (hasta 18 años) con enfermedades reumáticas u otras enfermedades de base inflamatoria en quienes se realice cribado de ITL simultáneamente con PT y, al menos, un test IGRA antes de iniciar tratamiento antiTNF α . Se excluyen los pacientes con historia de infección TB o tratamiento antiTNF α previo. Para maximizar la sensibilidad, cualquier resultado positivo se considera evidencia de ITL.

El estudio cuenta con el auspicio de las Sociedades Españolas de Reumatología Pediátrica (SERPE), Infectología Pediátrica (SEIP) y Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), quienes han difundido el proyecto entre sus miembros.

Se incluyen 142 pacientes (65 niños, 45,8%) de 12 hospitales con enfermedades reumáticas (n=76), enfermedad inflamatoria intestinal (n=53), *pars planitis* (n=11), hepatitis autoinmune y psoriasis (n=1 ambas). La edad media (DE) al diagnóstico y en el momento del cribado TB fue 7,9 (4,8) y 9,8 (4,3) años, respectivamente. En los tres meses previos al cribado TB, 52 (36,6%), 100 (70,4%) y 43 (30,3%) pacientes habían recibido tratamiento con corticoides (CE), FAME y combinación CE-FAME, respectivamente. Cuatro pacientes fueron positivos para ITL, (prevalencia de ITL del 2,8%; IC95% 0,1-5,5; ver Tabla 1). Ninguno de los 4 casos estaba vacunado con BCG ni presentaba factores de riesgo conocidos de infección TB. El grado de acuerdo entre el PPD y los test IGRA fue bajo (coeficiente kappa de Cohen ponderado: 0,39; IC95%: 0-0,94). La sensibilidad para el diagnóstico de ITL fue 0,5 para la PT y 0,75 para los tests IGRA. En 5 pacientes el QFT-G resultó indeterminado. No se encontraron diferencias en género, edad,

Tabla 1. Principales características de los 4 pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente en el cribado previo al inicio de fármacos antiTNF α .

Enfermedad	Edad al cribado	Género	PT (mm)	QFT-G	Tratamiento previo
AJ, oligoarticular	9a 3m	f	10	negativo	MTX
AJ, oligoarticular	10a 9m	f	15	positivo	-
Psoriasis	8a 6m	f	0	positivo	-
AJ, poliarticular FR negativo	10a 3m	m	0	positivo	MTX

tratamiento o reactantes de fase aguda entre los pacientes con QFT-G indeterminado y el resto.

La prevalencia de ITL en nuestra serie fue del 2,8%, similar a la prevalencia en población sana pediátrica española comunicada en otros estudios.

La aparición de las técnicas IGRA ha hecho replantear cuál es la mejor estrategia de cribado de la ITL aquellos pacientes que van a recibir tratamiento antiTNF α . Estudios recientes en adultos con enfermedades inflamatorias inmunomediadas han demostrado que los IGRA presenta una asociación mayor con los factores de riesgo clásicos de ITL, son más sensibles que la PT al presentar menos falsos negativos en caso de tratamiento inmunosupresor, y son más específicos— especialmente en pacientes vacunados con BCG—. Así, algunos expertos recomiendan ya una estrategia dual PT-IGRA para el cribado TB en pacientes inmunodeprimidos o en regiones con vacunación con BCG.

Los datos a este respecto en población pediátrica son muy limitados. En nuestra serie, cuatro pacientes fueron diagnosticados de ITL. En la mitad de los casos el diagnóstico fue posible por la positividad del QFT-G, puesto que la PT fue negativa. Por el contrario, en un caso el QFT-G fue negativo en presencia de

una PT claramente positiva (10 mm) en una paciente no vacunada con BCG.

En conclusión, la PT y el QFT-G mostraron un grado de acuerdo bajo para el diagnóstico de ITL en pacientes no vacunados con BCG y sin factores de riesgo de infección TB. Estos datos apoyan las recomendaciones actuales de maximizar la sensibilidad del cribado TB previo al inicio de tratamiento antiTNF α mediante la realización simultánea de la PT y un test IGRA.

Bibliografía

- Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, *et al.* Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol.* 2010;29:389–92.
- Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, *et al.* Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459–63.
- Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, *et al.* Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int.* 2012;32:2675–9.
- Toussi SS, Pan N, Walters HM, *et al.* Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1318–30.
- Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests--TST and IGRA--for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1757–60.

Propuestas para el seguimiento y la prevención de la TB en pacientes tratados con anti TNF

Santiago Moreno

Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia:

Santiago Moreno

E-mail: smguillen@salud.madrid.org

El tratamiento de enfermedades de base inmunológica con terapias biológicas lleva asociados una serie de riesgos. Aunque no para todos los casos, existe evidencia adecuada de la asociación de algunas complicaciones y el uso de estos medicamentos, como es el caso de la tuberculosis. Diversos estudios epidemiológicos en todo el mundo han demostrado que, con frecuencia variable según el medio y el tipo de fármaco, la incidencia de tuberculosis está muy aumentada en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF (Tabla).

Por este motivo, desde que se observó la asociación entre medicación anti-TNF y el desarrollo de TB, se propuso adoptar medidas destinadas a la prevención de la enfermedad. Sociedades científicas en todo el mundo han elaborado recomendaciones con esta finalidad. En general, existe bastante concordancia entre las diferentes recomendaciones. Las principales propuestas para el seguimiento y prevención de la TB en pacientes tratados con fármacos anti-TNF se sintetizan a continuación.

Medidas a considerar antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas

Se debe excluir TB activa o contacto reciente con enfermos con TB en todo paciente que vaya a iniciar la terapia biológica, así como investigar y excluir la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se deben recoger en la historia clínica los antecedentes de TB y contactos recientes con pacientes con TB, así como realizar una radiografía de tórax.

La mejor manera de excluir infección TB latente es mediante:

- La prueba cutánea de la tuberculosis administrada mediante la técnica de Mantoux. En caso de ser negativa (< 5 mm), debe ser repetida a las 1-2 semanas y valorar efecto booster.
- Ensayo de liberación de gamma interferón específico (IGRA) frente a tuberculosis.

Se ha confirmado que el despistaje de infección tuberculosa se ha asociado a reducción del riesgo de reactivación de la TB.

Como en otros grupos de inmunodeprimidos con alto riesgo de reactivación, se considera la prueba de la tuberculina positiva una induración mayor o igual de 5 mm a las 72 h. El resultado se debe considerar independientemente de la vacunación previa tuberculosa. No debe olvidarse además instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con TB activa.

La Sociedad Española de Reumatología recomienda instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con TB documentada; b) antecedentes de TB parcialmente tratada; c) prueba de la tuberculina positiva; o d) lesiones residuales en la radiografía de tórax.

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente es isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

Medidas a considerar durante el tratamiento con terapias biológicas

Durante el seguimiento debe mantenerse la sospecha de desarrollo de tuberculosis activa y evaluar la posibilidad de contacto con pacientes con TB. En caso positivo o dudoso, se debe repetir la prueba cutánea de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida. Aunque previo al tratamiento se haya realizado el despistaje de tuberculosis, la posibilidad de infección tuberculosa sigue existiendo. Por ello, es necesario tener en cuenta esta posibilidad durante el seguimiento y actuar en consecuencia.

En pacientes que desarrollen tuberculosis, no existe consenso respecto al tiempo mínimo necesario de tratamiento de la tuberculosis para poder iniciar o seguir la terapia biológica. La experiencia clínica hace aconsejable la mayor duración posible de éste, siempre manteniendo al paciente en una actividad de la enfermedad de base razonable.

Tabla 1. Incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide en función del tratamiento con fármacos anti-TNF.

País	Incidencia TB en población general	Incidencia TB en pacientes con AR (por 100.000 pac-año)			Referencia
		Sin anti-TNF	Infliximab	Etanercept	
USA	6,4	6,2	61,9	NA	Wolfe F. 2004
USA	6,4	NA	144	35	Wallis RS. 2004
España año 2000	21	95	1.893	0	Gomez-Reino JJ. 2003
España año 2001	21	95	1.113	0	
Suecia	10	20	145	80	Askling J. 2005
Corea	67,2	257	2.558	0	Seong SS. 2007
Japón	24,8	42,4	325	NA	Watanabe A. 2005

MESA: ENSAYOS CLÍNICOS

Moderadores: **Antonio Moreno.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Anna Vilella. *Hospital Clínic. Barcelona.*

Estudio 33 y nuevos estudios para el Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente

Joan-Pau Millet

Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Serveis Clínics SAU i Site 31 (Barcelona) del Tuberculosis Trial Consortium (TBTC/CDC).

Correspondencia:

Joan P Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat

En 1991 Styblo y Bumgarner calcularon que para conseguir reducir la incidencia de tuberculosis (TB) del 5-10% anual, debería conseguirse detectar al menos el 70% de los casos y tratar correctamente al 85% de todos los enfermos. Poco después, la OMS adoptaría estos indicadores como objetivos primarios para intentar, a partir de la estrategia DOTS, controlar la pandemia de TB. El informe de TB de la OMS del 2014 subraya que han sido más de 37 millones de vidas salvadas en el periodo 2000-2013, que la mortalidad se ha reducido un 47% y la prevalencia de TB un 41% desde 1990. Pese al inmenso progreso en el porcentaje de casos diagnosticados y tratados, la incidencia de TB los últimos años a nivel global ha permanecido estable en gran parte debido a factores como la coinfección TB-VIH, la resistencia a fármacos, las grandes concentraciones de población en áreas urbanas, el tabaquismo o la diabetes.

Paralelamente, realizar un diagnóstico y tratamiento ya no solo de la enfermedad sino de la infección tuberculosa latente (ITL) es un componente clave para el control y la eliminación de la TB. En países de baja incidencia de TB, la mayoría de casos suceden como resultado de una reactivación endógena del Bacilo de Kock en estado latente. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y por tanto a riesgo de acabar desarrollando la enfermedad. El riesgo de padecer TB entre los infectados se calcula que es del 5-10% a lo largo de la vida. De éstos, la mayoría contraerán la TB en los primeros 5 años tras la infección inicial y en caso de ser pacientes coinfectados por el VIH, el riesgo de desarrollar TB si no se trata la ITL, aumenta hasta el 10% anual. Aunque la mayor carga de ITL se centra en países de baja renta y con alta carga de enfermedad, ésta en países de baja incidencia de TB, no es

despreciable. Por todo ello, los países y la OMS han mostrado recientemente un renovado interés en el diagnóstico y tratamiento de la ITL sobre todo en aquellos grupos de personas con alto riesgo de reactivación endógena como son: contactos de casos con TB pulmonar, personas inmunodeprimidas o inmigrantes de países de alta incidencia de TB.

Las pautas de TITL actuales, aunque altamente eficientes y seguras, son consideradas como excesivamente largas. Esto puede afectar la buena adherencia de los pacientes en muchos casos y comprometer por tanto su eficacia. La pauta clásica con 6-9 meses de 300mg isoniácida diaria (9H) es una de las más comúnmente utilizadas a nivel global y ha demostrado ser altamente eficaz y bien tolerada. Sin embargo, su eficacia que es superior al 90%, se ve limitada por la escasa adherencia que suele rondar el 30-64%. Otras opciones recomendadas en la guía de ITL de la OMS de 2014, a partir de datos de estudios de calidad moderada a alta son también: isoniazida más rifampicina durante 3-4 meses (3HR) y rifampicina sola durante 3-4 meses (4R). Una nueva pauta semanal de isoniácida y rifapentina a 900/900mg durante 3 meses (12 dosis) (3HP) ha demostrado recientemente ser tan efectiva como la de 9H y contar con menos efectos adversos. Esta pauta, objetivó un 82% de adherencia administrada en TDO y ha sido recientemente incluida en las guías del Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

Es fundamental que para tratar la ITL se disponga de tratamientos no solamente eficientes, sino además bien tolerados y seguros. Las pautas que asocian rifampicina y pirazinamida (2RZ) fueron descartadas debido a las altas tasas de hepatotoxicidad grave y muerte observadas sobretodo en pacientes VIH negativos. En el caso de los contactos de casos con TB pulmonar

multidrogoresistentes (MDR), las limitaciones de la calidad de los estudios impiden que se puedan hacer recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de los contactos como medida de salud pública. En vez de la administración de tratamiento, en estos casos se recomienda la observación clínica rigurosa y la monitorización estrecha para descartar la aparición de TB activa durante un mínimo de 2 años después de la administración del tratamiento preventivo. Los clínicos pueden considerar la posibilidad de prescribir tratamientos individualizadas en función del perfil de sensibilidad a los antibióticos del caso inicial, particularmente en contactos con menos de 5 años de edad, cuando haya una confianza razonable en que los beneficios superen a los efectos nocivos.

Con el fin de poder utilizar la pauta 3HP y debido a que los programas de prevención y control de la TB no pueden asumir el gasto y la logística que supone el TDO para tratar la ITL, el *Tuberculosis Trials Consortium* (TBTC) ha realizado recientemente un ensayo clínico abierto, de Fase IV sobre pacientes con indicación de TITL. Este estudio de adherencia, pretende demostrar que el cumplimiento de la pauta de 3HP en tratamiento autoadministrado (AUTO) es similar a la que se realiza en TDO. A este estudio se le ha llamado *Estudio 33 o i-Adhere* por recibir una de las tres ramas de tratamiento autoadministrado, recuerdos semanales en el móvil (AUTO-SMS) para evaluar su impacto en la adherencia en la toma de medicación.

Participaron centros de Estados Unidos (EEUU), España, Sudáfrica y Hong Kong. Se compararon las tasas de los 1002 pacientes incluidos que completaron el estudio y la proporción de efectos adversos observados en cada una de las tres ramas. El estudio demostró que el porcentaje de pacientes que cumplieron el tratamiento en TDO fue del 87,2% [95%CI 83,1%-90,5%], AUTO del 74,0% [68,9%-78,6%] y AUTO-SMS del 76,4% [71,3%-80,8%]. El cumplimiento del tratamiento en EEUU, que reunieron el 77% de los pacientes, fue del 85,4% [80,4%-89,4%] en TDO, del 77,9% [77,2%-82,6%] en AUTO y del 76,7% [70,9%-81,7%] en AUTO-SMS. Así pues, la adherencia en la rama AUTO fue no-inferior a la rama de TDO en EEUU, pero no a nivel general. A nivel general no se observó ningún impacto de la existencia de recuerdos por SMS en el móvil, pero sí en los centros de Hong Kong y España. Los porcentajes de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fue similar entre ramas (3,6% para la DOT, 5,4% para la AUTO y 4,3% para la AUTO-SMS ($p = 0,52$)). En el modelo multivariado, el país de inclusión (Sudáfrica), ser mujer y el fumar fueron factores independientes asociados a no completar el tratamiento.

De todo ello se concluye que en una población de pacientes con ITL, la pauta 3HP mostró unas altas tasas de cumplimiento. No se consiguió establecer que la rama AUTO o AUTO-SMS fuera

no inferior a nivel global debido, por un lado, a que la rama de TDO tuvo una adherencia mucho mayor a la esperada y por otro lado, a la variabilidad entre centros respecto al cumplimiento en las ramas AUTO y AUTO-SMS. Así pues, los resultados apoyan la idea del uso para tratar ITL de la pauta 3HP autoadministrada en EEUU y debería ser considerado su uso en contextos donde la indicación del TDO para el tratamiento de ITL no es factible.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio del AIDS *Clinical Trial Group* (ACTG 5279) para evaluar la efectividad y seguridad de una pauta autoadministrada de rifapentina e isoniazida diaria durante 4 semanas (1HP) para pacientes infectados por el VIH. Dadas las importantes diferencias en la tolerabilidad de las pautas, según el serostatus de los pacientes, es importante para cualquier nueva pauta de TITL tanto para personas seropositivas y seronegativas. Es por ello que desde el TBTC, en colaboración con el *British Medical Research Council* y el *TB Epidemiologic Study* (TBESC), se está preparando un nuevo estudio de fase III para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectividad de una pauta de isoniazida rifapentina diaria durante 6 semanas (1,5HP) en pacientes no infectados por el VIH. La pauta 1,5HP se comparará con las diferentes pautas cortas estándar aceptadas por la OMS (3HP, 3HR y 4R).

La clave del éxito del TITL pasa por tener pautas altamente eficaces, seguras y bien toleradas a un coste asumible para los programas de TB y los sistemas de salud. Todo ello no irá acompañado de una buena adherencia si no se consigue acortar los tiempos de tratamiento. Combatir esta inmensa carga de ITL es fundamental si quiere continuar luchando de forma eficiente contra la enfermedad. Las nuevas directrices sobre la atención de la ITL serían uno de los instrumentos que facilitarían la ejecución de la Estrategia mundial contra la TB después de 2015 con miras a cumplir sus ambiciosos objetivos, avalados por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014, de reducir, para el año 2035, la incidencia de la TB en un 90%, y su mortalidad en un 95%. Vamos a luchar con empeño, pues, para que este sueño pueda hacerse realidad.

Bibliografía

- The End Stop TB Strategy. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. OMS, 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/es/
- Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis--morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-2166.
- Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.

- Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. *Lancet*. 1998; 352: 1886-91 doi: 10.1016/S0140-6736(98)03199-7 PMID: 9863786.
- NCT01404312. Evaluating the Safety and Effectiveness of Short-Course Rifapentine/Isoniazid for the Prevention of Active Tuberculosis in HIV-Infected Individuals With Latent Tuberculosis Infection. *clinicaltrials.gov*-Updated May 23, 2014. 2014.

NYADATREG: primer ensayo clínico con un alimento funcional para disminuir el riesgo de TB

Pere-Joan Cardona

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

Correspondencia:

E-mail: pj.cardona@gmail.com

Introducción. Cómo explicamos el desarrollo de la tuberculosis activa

Una de las grandes incógnitas de la historia natural de la tuberculosis (TB) es precisamente la inducción de la enfermedad activa, es decir, de aquella lesión o lesiones capaces de distorsionar el normal funcionamiento de un órgano. A través de la experiencia clínica, sabemos que esta “distorsión” en TB se manifiesta mayoritariamente en forma de una infiltración pulmonar en el lóbulo superior que en más de un 50% de los casos se transforma en una lesión cavitada.

A través de la experiencia con los modelos de infección experimental, se ha podido comprobar que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* genera un tipo de lesión granulomatosa, basada en el acúmulo de histiocitos (donde se localizan los bacilos) y linfocitos. En animales como el cobaya y el cerdo, también se puede visualizar una necrosis intragranulomatosa, con escasos bacilos extracelulares. Sin embargo, este tipo de lesión es pequeña y perfectamente controlada, especialmente en los mamíferos de gran volumen (como los humanos) ya que su parénquima pulmonar está estructurado en forma de lóbulos secundarios, recubiertos por una fascia tendinosa extremadamente reactiva a las lesiones del parénquima y que permite controlar mediante encapsulación lesiones de una magnitud menor al milímetro de diámetro (Gil *et al.*, 2010).

Tradicionalmente esta incógnita se solucionaba virtualmente sugiriendo la reactivación del bacilo en el interior de la lesión,

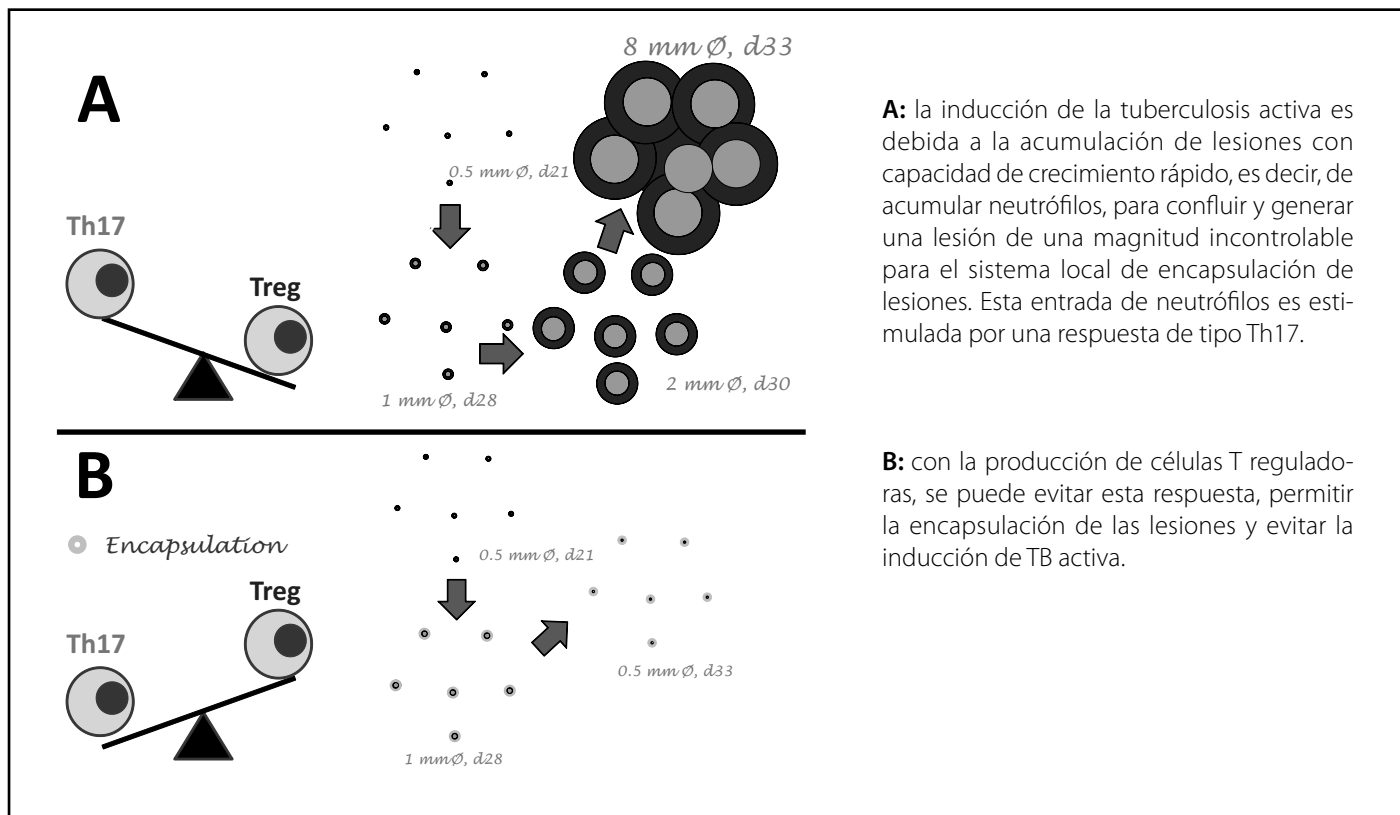
“rompiendo” el granuloma, debido a un mecanismo de inmunodepresión local nunca explicado.

Esta incongruencia de tipo “mecánico-espacial” se solucionó con una serie de experimentos en el ratón C3HeB/FeJ.

Tal como se explica en la Figura 1A, la evolución desde una lesión granulomatosa controlada a una de licuefactada y con posibilidades de cavitación pasa por un crecimiento rápido de las lesiones gracias a su infiltración por parte de neutrófilos; la diseminación de lesiones locales y finalmente la confluencia de varias de estas lesiones (Vilaplana and Cardona, 2014).

En la explicación de la inducción de la TB, la solución

Los neutrófilos, un tipo de células tradicionalmente olvidado en la historia natural de la TB, resultaban ser la clave para la inducción de la enfermedad. Inicialmente el descubrimiento fue gestionado con prudencia, a la búsqueda de nuevas evidencias, que llegaron. Los trabajos llevados a cabo por patólogos en la era preantibiótica, por ejemplo, no dan lugar a dudas: las lesiones exudativas, es decir infiltradas por neutrófilos, son las que evolucionan hacia lesiones de TB activa; también se ha demostrado que estas células marcan la diferencia entre TB activa y latente, en los patrones de RNA de sangre periférica; finalmente, está infiltración también se ha visto esencial en modelos de mamíferos de gran volumen, en los que se generan lesiones cavitadas (Cardona, 2015).

Figura 1. Mecanismo de acción de *Nyaditum resae*®.

Así pues, la solución no podía ser más simple. Tal como se esquematiza en la Figura 1B, con el control de la infiltración neutrofílica, es decir, con el control de la respuesta inflamatoria, se puede contener el crecimiento de las lesiones, y con la encapsulación posterior, evitar la generación de lesiones relevantes, clínicamente hablando. Esta visión ha generado una nueva estrategia para el control de la TB, la denominada "host-directed therapy" (Zumla and Maeurer, 2015).

NYADATREG: la inducción de tolerancia para el control de la TB

La inducción de una respuesta inmune equilibrada para evitar el exceso inflamatorio causante de la TB, está en la base de la inducción de tolerancia contra *M. tuberculosis* para reducir el riesgo de desarrollar TB. Para ello se ha utilizado el producto *Nyaditum resae*® (NR) que es la preparación galénica de *Mycobacterium manresensis* inactivado por calor, una nueva especie del complejo *fortuitum*, que se encuentra en el agua potable y que ha demostrado su capacidad protectora en el modelo de TB en el ratón C3HeB/FeJ.

NYADATREG es un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, controlado con placebo en un total de 51 voluntarios. Se utilizaron 2 dosis de NR y se randomizaron voluntarios con infección tuberculosa latente (ITBL-pos) (n=21) y ITBL-neg (n=30). Cada individuo recibió 14 dosis bebibles que se tenían que administrar diariamente durante 2 semanas. Todos los voluntarios completaron el estudio. El 43,6% de los efectos adversos (EA) observados fueron considerados relacionados con el tratamiento. El 94% de los EA fue leve y el 6% moderado. La comparación de la mediana de EA por grupos no resultó en ninguna diferencia significativa, de hecho fue superior en el grupo Placebo. El EA más habitual fue gastrointestinal, y el más frecuente un dolor leve intestinal junto con un incremento en el número de deposiciones.

En cuanto a la respuesta inmune, ambos grupos de voluntarios (ITBL-pos y -neg) tratados con NR experimentaron un incremento global en la presencia de células T reguladoras (Treg) PPD específicas, tanto del tipo CD25+CD39-, Treg efectoras; como de CD25+CD39+ Treg de memoria.

NYADATREG ha mostrado que NR tiene un excelente perfil toxicológico, ligado con un incremento significativo de la po-

blación de células Treg de memoria y efectoras, en los grupos tratados con NR en individuos ITBL-pos y ITBL-neg.

NR muestra un perfil prometedor para ser usado en la reducción del riesgo de desarrollo de TB activa.

Registro de Ensayo Clínico: ClinicalTrials.gov NCT02076139.

Conflicto de intereses

El producto Nyaditum resae® está desarrollado por una spin-off del IGTP (Manremyc sl.) dirigida por el autor (PJC).

Bibliografía

- Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front. Microbiol.* 2015;6: 612. doi:10.3389/fmicb.2015.00612.
- Gil O, Díaz I, Vilaplana C, Tapia G, Díaz J, Fort M, *et al.* Granuloma encapsulation is a key factor for containing tuberculosis infection in minipigs. *PLoS One* 2010;5, e10030. doi:10.1371/journal.pone.0010030.
- Vilaplana C, Cardona PJ. The lack of a big picture in tuberculosis: the clinical point of view, the problems of experimental modeling and immunomodulation. The factors we should consider when designing novel treatment strategies. *Front. Microbiol.* 2014;5:55. doi:10.3389/fmicb.2014.00055.
- Zumla A, Maeurer M. Host-Directed Therapies for Tackling Multi-Drug Resistant Tuberculosis: Learning From the Pasteur-Bechamp Debates. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:1432–8. doi:10.1093/cid/civ631.

Diagnostic accuracy of the Novel C-Tb skin test for LTBI, results from two phase III trials

Morten Ruhwald

MD, PhD. Head of Human Immunology. Dept. of infectious disease immunology. Statens Serum Institute. Copenhagen. Denmark

Correspondence:
Morten Ruhwald
E-mail: MORU@ssi.dk

Rationale

Renewed emphasis on detection and preventive treatment of *M. tuberculosis* infected individuals at risk is required to reach the goals of the WHO post-2015 global tuberculosis strategy. Statens Serum Institut has developed a novel specific skin test, C-Tb, based on the antigens ESAT-6 and CFP10. C-Tb combines the field friendliness of the PPD Tuberculin Skin Test (TST), with the high specificity of the interferon gamma release assays (IGRA). This presentation comprise results from two recently completed Phase III trials (TESEC-05 and -06).

Methods

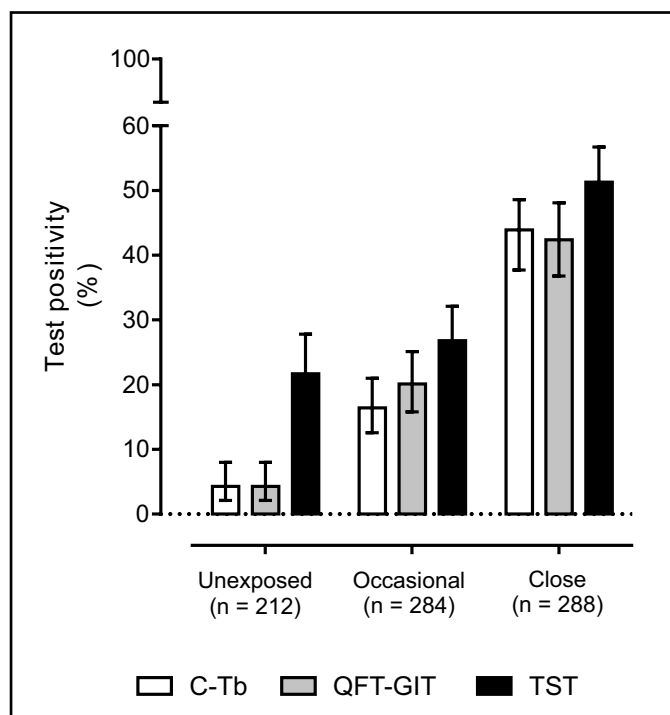
The TESEC-06 trial included 979 participants from 13 clinical trial sites in Catalonia, Galicia and Basque Country with various risk of *M. tuberculosis* infection. The TESEC-05 trial included 1090 participants with symptoms of TB and 100 endemic controls

both from Cape Town (South Africa). In both trials, C-Tb and TST were administered in a double-blinded fashion to one or the other forearm. Skin indurations were read 2-3 days later, a reading ≥ 5 mm was considered positive for TST and C-Tb (cut off determined in Phase II trials). Blood for IGRA testing (Quantiferon, QFT-GIT) was drawn prior to skin testing.

Results

Test specificity was assessed in 212 presumed unexposed Spanish controls. Here, C-Tb had comparable specificity to QFT-GIT (both 97%, $p = 1.0$, and there was no impact of BCG vaccination. In contrast, previous BCG vaccination had a strong negative impact on TST specificity, 62% (67/108) compared to 95% (99/104) in BCG unvaccinated ($p < 0.001$). Sensitivity of C-Tb and QFT-GIT was comparable in patients with confirmed TB 77% (235/307) vs 81% (250/307) ($p = 0.08$).

Figure 1.



In contacts, there was a strong trend in increasing C-Tb test positivity with *M. tuberculosis* exposure, at-par with QFT-GIT (Figure 1). The impact of age and HIV infection on C-Tb reactivity was assessed in 1090 individuals with symptoms suspect of TB disease (analysis is ongoing).

Discussion

These phase III trial results demonstrates that C-Tb has comparable diagnostic performance to QFT-GIT, and addresses the problem of false positive TST results in BCG vaccinated. The field-friendliness and high specificity offered by the C-Tb test, could allow for improved target treatment of *M. tuberculosis* infected in resource restraint settings, where IGRAs are too complicated to implement due to laboratory issues.

Epidemiología de la Tuberculosis Pulmonar y la infección latente en el condado Tarrant en el estado de Texas, Estados Unidos: Experiencia del estudio 26 del consorcio de estudios clínicos en TB del CDC

Edgar Vecino¹, George Samuel²

¹University of North Texas. EEUU. ²Texas College of Osteopathic Medicine. EEUU.

Correspondencia:

Edgar Vecino

E-mail: Edgar.Vecino@unthsc.edu

El condado Tarrant está localizado la zona norte del estado de Tejas y es habitado por aproximadamente 2 millones de personas de los cuales 26% es de origen hispano, 52% caucásico (blanco) y 14% Afro-americanos. El condado Tarrant está conformado por 41 ciudades (municipalidades) siendo la ciudad de Fort Worth la que acumula más habitantes por área¹. Según datos estadísticos del departamento de salud del condado Tarrant, el

número de casos de Tuberculosis durante 2014 fue de 77. (Incidencia de 4.1/100.000 habitantes). Los casos de TB pulmonar se registraron principalmente en pacientes extranjeros, diabéticos, y con historia de abuso de sustancias (alcohol). En el estado de Tejas, durante el año 2014, se reportaron un total 1269 casos de Tuberculosis Pulmonar con una incidencia de 4,7 casos/100.000 habitantes ocupando el segundo lugar entre los estados con

mayor incidencia². El número de casos de Tuberculosis Pulmonar multi-resistente a medicamentos registrados en todo el estado de Tejas fue de siete. En el condado Tarrant no se registró ningún caso de TB-Multiresistente durante el 2014².

Respecto a la infección latente de TB (*Latent Tuberculosis Infection* [LTBI]), el departamento de salud pública del condado Tarrant registra en promedio unos 800 pacientes con diagnóstico de LTBI al año. Entre el periodo de 2007 a 2011 se registraron 4.997 pacientes con infección latente en su mayoría inmigrantes o refugiados. El tratamiento standard ofrecido a estos pacientes ha sido Isoniazida (300mg) y Vitamina B6 (50mg opcional) diariamente por 9 meses (auto-administrada). El 52,6% de los pacientes que reciben este esquema por parte del departamento de salud del condado Tarrant completan el tratamiento. En contraste, el porcentaje de pacientes que completan tratamiento en USA es de 47%³.

Desde el año 2014, el departamento de salud del condado Tarrant incorporo el esquema de tratamiento acortado de 12 semanas de duración a pacientes con diagnóstico de LTBI. El esquema es basado en Rifapentina (900 mg), Isoniazida (900 mg) una vez a la semana con supervisión directa (*Direct Observed Therapy* [DOT]) por parte un trabajador de la salud. Autoridades locales de salud pública en el condado reportaron un 87% en tasas de adherencia al tratamiento durante el primer año. Estos resultados se correlacionan con las tasas de adherencia al tratamiento publicados en el estudio PREVENT desarrollado por el CDC *Tuberculosis Trial Consortium* (TBTC)³.

Régimen acortado 1 dosis semanal por 12 semanas Rifapentina-Isoniazida con supervisión directa: adherencia 83%.

Régimen estándar con Isoniazida diaria por 9 meses auto-administrada: 69%⁴.

El esquema acortado de 12 semanas a se había venido ofreciendo a pacientes con la infección latente (LTBI) desde

el año 2001 y hasta el 2008. Esto debido a que la Universidad del Norte de Tejas en cooperación con departamento de salud pública del condado hicieron parte del consorcio de estudios clínicos de CDC que desarrollaron el ensayo clínico PREVENT en USA. Entre el año 2001 a 2008, un total de 1451 pacientes participaron voluntariamente en el estudio. 725 participantes fueron randomizados en el régimen standard de Isoniazida y 726 en el régimen acortado con Rifapentina-Isoniazida. La adherencia al tratamiento fue de 66% y 89% respectivamente. Los efectos adversos relacionados con medicamento fue de 4,7% y 7,1%. El 92,4% de los participantes en el estudio lograron ser contactados 24 meses después de culminado el tratamiento para evaluar el desarrollo de TB pulmonar. La efectividad de ambos esquemas fue similar.

Los resultados a nivel local del estudio PREVENT demostraron que el régimen semanal con Rifapentina-Isoniazida por 12 semanas es tan efectivo como el tratamiento estándar con Isoniazida diaria por 9 meses para prevenir el desarrollo de TB en pacientes con infección latente (LTBI). Las ventajas del tratamiento semanal por 3 meses, radica en mejor adherencia al tratamiento. La experiencia de los investigadores de la Universidad del Norte de Tejas tras la participación en el ensayo clínico PREVENT del CDC-TBTC fue positiva.

Bibliografía

1. Tarrant County Profile Population and Demographics. <http://www.txcip.org/tac/census/profile.php?FIPS=48439>.
2. TB statistics. The big picture. <https://www.dshs.state.tx.us/idcu/disease/tb/statistics/>
3. C. Robert Horsburg Jr, et al. Latent TB infection Treatment Acceptance and Completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010.
4. Timothy Sterling et al. Three months of Rifapentine and Isoniazida for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011.

MESA: PEDIATRÍA

Moderadores: **Victoria Fumadó.** *Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*

Andrea Martín. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Recomendaciones para la prevención y el control de la tuberculosis pediátrica en Cataluña

Anna Rodés

Responsable para la prevenció i el control de la TB a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Correspondencia:

Anna Rodés

E-mail: anna.rodés@gencat.cat

Aunque la tuberculosis pediátrica comprende una proporción sustancial de la carga de tuberculosis en los países en vías de desarrollo, la tuberculosis infantil ha sido hasta hace poco olvidada en gran medida. Según el informe de la Organización Mundial de la Salud mundial en el año 2013, de los 9 millones de casos estimados de tuberculosis, 550.000 casos eran niños de menos de 15 años, lo que constituye el 6% del total de casos. En este mismo año, en los países de la Unión Europea y del Área Económica Europea, el porcentaje de niños de menos de 15 años con TB representa el 4,1% del total de casos con TB, con una tasa media de 3,3 casos por 100.000 habitantes. En Cataluña, el año 2013, la incidencia global de TB ha sido superior a la media europea de 2013 (15,4 y 12,7 casos por 100.000 habitantes, respectivamente), como también lo ha estado la incidencia de TB pediátrica (8,3 y 3,3 respectivamente).

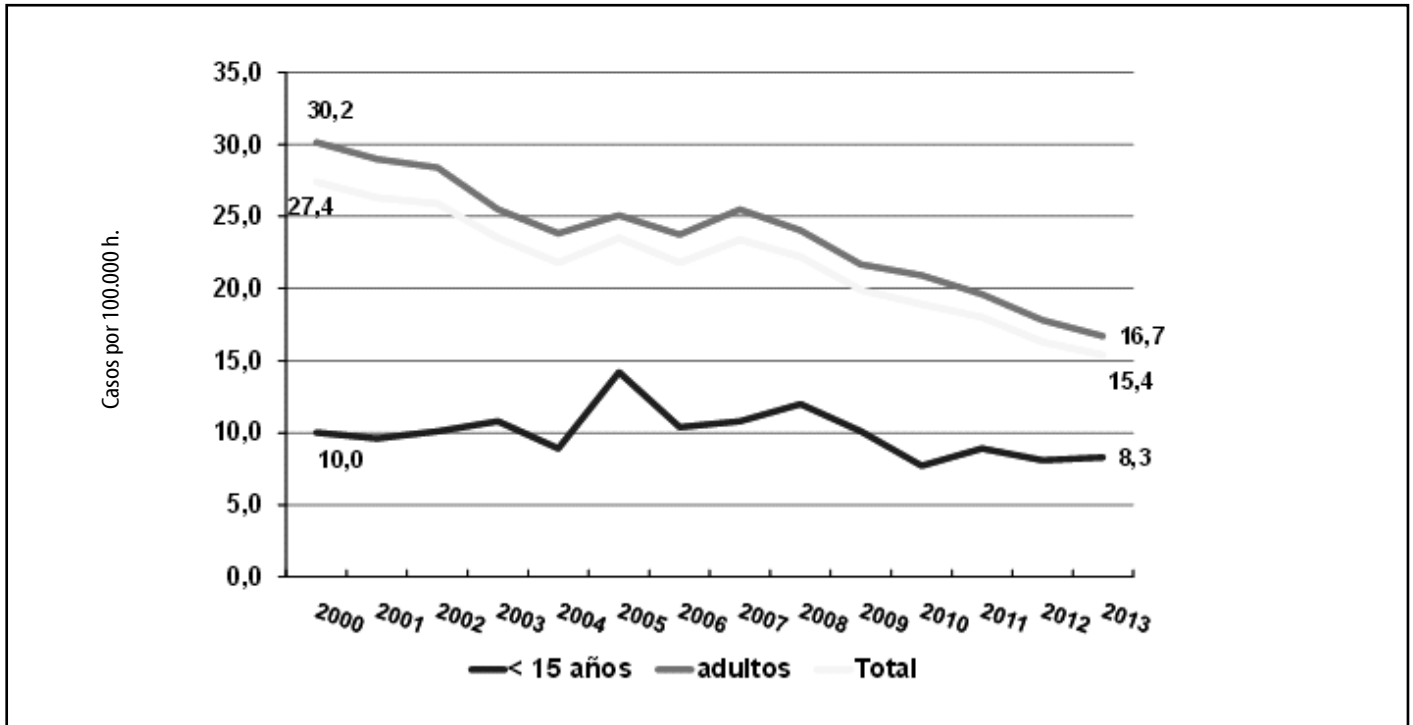
En Cataluña, en los últimos catorce años, la incidencia de TB pediátrica se ha mantenido en torno a los 8 casos por 100.000 habitantes, cifra que representa el 6,7% de los casos totales de TB, y sin variaciones importantes durante todo el periodo, mientras que la incidencia de TB en adultos ha disminuido anualmente una media del 4,2%, pasando de los 30,2 casos por 100.000 habitantes del año 2000 a los 15,4 casos por 100.000 habitantes del 2013. Entre los casos pediátricos, los niños de menos de 5 años presentan una tasa media anual de más del doble que la de los grupos de edad de 5 a 9 años y de 10 a 14 años (12,6, 6,3 y 5,5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente).

En los países desarrollados, la incidencia de tuberculosis pediátrica ha seguido un patrón descendente y se presenta principalmente en niños de familias vulnerables económicamente y socialmente, o bien en niños recién llegados recientes de países con alta endemia tuberculosa. Esta tendencia hace que la enfermedad sea cada vez menos frecuente en la población general y, por lo tanto, está menos presente en la práctica clínica ordinaria de la mayoría de profesionales clínicos.

Desde 2006 ha habido un incremento de la atención que se presta a los retos específicos de la tuberculosis en niños y un mayor reconocimiento de su importancia como desafío de salud pública mundial. Cualquier niño con TB es un acontecimiento centinela, indicador de transmisión reciente en la población y una buena oportunidad de determinar la efectividad global de los programas de prevención y control de la TB. Los niños evolucionan rápidamente de la infección por el *Mycobacterium tuberculosis* a la enfermedad TB y los lactantes, los niños más jóvenes y los niños con enfermedades que causan inmunodeficiencia, como la infección por el VIH, tienen un riesgo más alto de presentar las formas más graves de la TB, como la meningitis o la enfermedad TB diseminada, que los niños más mayores y los adultos.

Está plenamente demostrado que para la tuberculosis, la actividad preventiva más eficiente es el tratamiento de los enfermos, incluyendo el seguimiento con el fin de conseguir y comprobar la curación. Esta eficiencia se incrementa si el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos se hacen precozmente. Esta peculiaridad

Figura 1. Evolución de la incidencia de TB y relación entre la tasa de casos pediátricos y la de adultos en Cataluña. 2000-2013.



condiciona a que, para conseguir el control de la tuberculosis en los adultos y en los niños, sea necesaria una buena coordinación entre todos los servicios asistenciales del sistema sanitario, tanto de la atención primaria como de la asistencia especializada y de los servicios de salud pública.

Con este documento se pretende incidir sobre el problema de la tuberculosis pediátrica, que si bien numéricamente es relativamente poco importante, comporta una dolorosa experiencia para los afectados y sus familiares y también es un indicador de la situación epidemiológica actual de esta enfermedad en la comunidad (reflejando la necesidad de una mejoría sustancial de la situación epidemiológica en Cataluña).

Se han intentado plasmar las peculiaridades de la tuberculosis pediátrica y las medidas de prevención y control más adecuadas, basadas en la mejor evidencia disponible y adaptadas a nuestra situación local, con el fin de servir de apoyo en la tarea asistencial y conseguir el objetivo deseado: el control de la tuberculosis en nuestros niños.

Se han revisado, desde una perspectiva multidisciplinar, los retos en el diagnóstico y el tratamiento de la TB pediátrica,

la optimización de la realización de los estudios de contactos, la integración del cribaje de la infección tuberculosa en el Programa de seguimiento del niño su de la atención primaria y el modelo de organización asistencial, con el objetivo de realizar recomendaciones prácticas que contribuyan a mejorar las respuestas que hay que articular para la prevención y el control de la TB pediátrica en el territorio.

Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Ginebra: WHO Press;2013.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Estocolm: ECDC; 2013
- Pang J, Teeter LD, Katz DJ, Davidow AL, Miranda W, Wall K, *et al*. Epidemiology of tuberculosis in young children in the United States. *Pediatrics*. 2014;133(3):e494-e504.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children-2 nd edition. Ginebra: WHP Press;2014
- Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselting AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1018-32.

MDR-TB pediátrica: ¿conocemos la magnitud del problema? Experiencia en África rural

Antoni Soriano-Arandes

MD/MSc. Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Unit of International Health-Tuberculosis Drassanes-Vall Hebron. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Soriano

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Introducción

La tuberculosis (TB) es una importante causa de morbilidad y mortalidad de niños en países con alta incidencia para la enfermedad. La carga de TB en niños representa transmisión reciente y mantenida en la comunidad. El diagnóstico es clínico la mayoría de veces, pero muy difícil especialmente en grupos de alto riesgo para TB diseminada o grave como son los lactantes, niños pequeños y aquellos con malnutrición o coinfectados por VIH. Estimaciones recientes sugieren que cada año 600.000 niños son evaluados dentro de un estudio de contactos cuyo caso índice es MDR-TB¹. Se estiman unos 32.000 nuevos casos anuales de MDR-TB en niños a nivel mundial².

En las guías de la OMS para el manejo de la MDR-TB publicadas en el 2011 se describían unas lagunas de investigación con relación a este tema. Uno de los puntos destacados era la falta de información sobre el tratamiento de los casos pediátricos diagnosticados de MDR-TB. Este aspecto, todavía a día de hoy, sigue sin resolverse³.

Situación actual de la MDR-TB en niños

En primer lugar, seguimos disponiendo de métodos diagnósticos poco sensibles, y la capacidad diagnóstica es limitada en países con gran carga de TB. Es conocida la dificultad para recoger esputo en niños pequeños, que conduce a una imposibilidad para demostrar la cepa responsable de la enfermedad en la mayoría de niños. Por otro lado, existe una percepción errónea general que los niños contribuyen en un grado menor a la epidemia de TB mundial y que no son víctimas de esta enfermedad. Hay también una escasa evidencia de publicaciones que recojan el número de niños tratados para MDR-TB. Cuando buscamos el número total de casos con MDR-TB publicados en diferentes países los datos no están desgregados por edad lo que

comporta una imposibilidad para determinar realmente cuántos niños con MDR-TB son tratados cada año⁴. La Figura 1 resume el complejo problema de la MDR-TB pediátrica⁵.

Diagnóstico de la MDR-TB pediátrica

Existen una serie de criterios para sospechar que un niño pueda tener una MDR-TB: (i) Se requiere un alto índice de sospecha para no retrasar el diagnóstico en niños con MDR-TB; (ii) Historia de tratamiento previo en los últimos 6-12 meses; (iii) Contacto

Figura 1. Complejidad de la problemática con MDR-TB pediátrica.



íntimo con una persona diagnosticada de MDR-TB, incluyendo contactos familiares y de la escuela; (iv) Contacto íntimo con una persona fallecida por MDR-TB, o que recayó tras tratamiento para TB, o que no cumple correctamente el tratamiento para TB; (v) Escasa o ninguna mejoría clínica después de 2-3 meses de tratamiento con fármacos de primera línea para TB, incluyendo persistencia de baciloscopias o cultivos positivos, persistencia de síntomas, y fallo para ganar peso.

Principios para el diseño del esquema de tratamiento: consideraciones pediátricas

Usar alguno de los fármacos de primera línea para los cuáles la susceptibilidad está documentada o es probable (estudios piloto sugieren que dado el bajo riesgo de efectos adversos y potencial beneficio, dosis altas de INH podrían ser incluidas de forma rutinaria, excepto si se documenta un alto nivel de resistencia a INH o mutación kat-G). Utilizar como mínimo 4 fármacos de segunda línea para los cuáles la cepa es probable que sea sensible; uno debe ser inyectable y uno una fluorquinolona. Administrar dosis altas cuando sea posible. Siempre tratamiento supervisado DOT. Establecer una duración de 18-24 meses, al menos 12 meses desde último cultivo o BK positivo en formas clínicas delimitadas o 18 meses en formas cavitadas o con afectación parenquimatosa extensa. Monitorizar ganancia de peso y talla; debería hacerse mensualmente y ajustar la medicación según esa ganancia. Por último, considerar la inclusión de INH y RIF excepto cuando el paciente ha recibido estos fármacos en el pasado o tiene contraindicaciones para su uso. Los corticoides deberían usarse en casos de meningitis, pericarditis y enfermedad diseminada.

El régimen de tratamiento actual para niños con MDR-TB tiene repercusiones psicológicas, académicas y financieras significativas sobre los niños y sus familias. Hay una necesidad de apoyo psicosocial de los niños y cuidadores para mitigar los efectos negativos de la estigmatización de la comunidad, y para manejar los estresores asociados con enfermedades crónicas⁶.

Registro de casos pediátricos con diagnóstico de MDR-TB en Cubal (Angola) 2014-2015

Se diagnosticaron 15 casos de MDR-TB pediátrica en el período 2014-2015 en el Hospital de Nossa Senhora de Paz, Cubal (Angola). De ellos, 85,7% se hallaban por debajo del segundo percentil para el peso en el momento del diagnóstico, y 53,3% se clasificaron como malnutridos antes de iniciar el tratamiento para MDR-TB. El diagnóstico fue confirmado microbiológicamente en 3/15 de ellos, 12/15 se catalogaron como probable MDR-TB. El 60% (9/15) tenían una historia previa de tratamiento para TB con fármacos de primera línea, y también en 9/15 (60%) se conocía la fuente de contagio que en la mayoría de ocasiones fue la madre. EL 80% (12/15) fueron hospitalizados para recibir el tratamiento, con diferentes regímenes que fueron modificados por roturas de *stock* o efectos secundarios (convulsiones en el caso de la cicloserina).

Bibliografía

1. Becerra M C, Swaminathan S. A targets framework: dismantling the invisibility trap for children with drug-resistant tuberculosis. *J Public Health Policy*. 2014;35:425-54.
2. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, *et al*. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383:1572-9.
3. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann H. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant TB: 2011 update. ISBN 978 92 4 150158 3.
4. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J*. 2013;42:701-7.
5. Yuen CM, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Map the gap: missing children with drug-resistant tuberculosis. *Public Health Action (IUATLD)* vol 5 (1); published 21 march 2015.
6. Franck C, Seddon JA, Hesselning AC, Schaaf HS, Skinner D, Reynolds L. Assessing the impact of multidrug-resistant tuberculosis in children: an exploratory qualitative study. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:426.

Redes de estudio de tuberculosis pediátrica: Red Española pTBred y Red Europea pTBnet

Begoña Santiago

Laboratorio Inmunobiología Molecular Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Correspondencia:

Begoña Santiago

E-mail: bsantiagogarica@gmail.com

Durante las últimas décadas, la tuberculosis (TB) infantil ha recibido muy poca atención por parte de las estrategias nacionales e internacionales para el control de la enfermedad, debido a la escasa infectividad de la enfermedad infantil, y a la limitada repercusión de los niños en la carga global de la enfermedad. Las estrategias de la OMS para la notificación y el control de la TB, basadas en la cuantificación y en el Tratamiento Directamente Observado de los enfermos bacilíferos, ignoran en gran medida a los niños, que casi nunca tienen un esputo positivo.

Sin embargo, los niños deberían ser una prioridad en las estrategias de control de la enfermedad, debido a su mayor vulnerabilidad para padecer formas graves y secuelas, y a que constituyen un reservorio para los casos de TB del futuro. Además, la TB pediátrica se desarrolla habitualmente en el año posterior a la infección, por lo que se considera un evento centinela de transmisión reciente, y es una medida exacta para el control epidemiológico, con especial una relevancia en el caso de la TB resistente.

Según la OMS, en el año 2013 hubo 550.000 casos nuevos de TB en niños en el mundo, y 80.000 fallecieron por esta enfermedad¹. En la Unión Europea, la incidencia de la TB infantil ha disminuido de forma progresiva en las últimas décadas, aunque continúa siendo un problema importante de salud pública, con más de 40.000 niños diagnosticados entre 2000 y 2010, representando un 5% de la carga de la enfermedad². La situación en niños españoles refleja la epidemiología en Europa; cada año, alrededor de 500 menores de 15 años son diagnosticados en nuestro país, estimándose una incidencia de 5.5 casos/100.000 nacimientos/año. España es el país de Europa Occidental con más casos pediátricos³. Aparte de estos datos, existen muy pocas aproximaciones a la epidemiología de la TB en niños europeos y españoles, y el conocimiento acerca del impacto de la inmigración, el VIH o la TB resistente se deducen a partir de los estudios realizados en adultos.

En la última década hemos asistido a un interés creciente por la investigación en TB infantil por parte de varios grupos de pediatras españoles, y de diversos grupos de trabajo de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). La colaboración entre estas sociedades se ha visto reforzada los últimos años gracias a varios documentos de consenso sobre el abordaje de la TB infantil⁴.

En el año 2009 se creó ptbnet, rama pediátrica de la Red Europea de Estudio de TB TBNET (*The Tuberculosis Network European Trials Group*), en la que entraron a formar parte miembros de la SEIP y la SENP. Ptbnet se encuentra constituida por clínicos y epidemiólogos de más de 30 países, y pretende promover la investigación clínica en el campo de la TB infantil en Europa, compartiendo y desarrollando proyectos y protocolos de actuación conjuntos⁵.

Tras varios años de colaboración entre la SEIP y la SENP, en el año 2013 se constituyó la *Red Española de Estudio de TB Pediátrica* (pTBred), con el respaldo de la Asociación Española de Pediatría, con el fin de fomentar la capacidad investigadora de los pediatras españoles en este ámbito. A mediados del 2014, se puso en marcha una Base de Datos online y, desde entonces, se recogen de forma prospectiva los nuevos casos diagnosticados en la cohorte, con información detallada acerca de su perfil epidemiológico, clínico, y microbiológico. La red mantiene de un foro online en el que se presentan propuestas de investigación, se discuten casos con la participación de pediatras expertos, y se difunde información sobre cursos y eventos relacionados con esta patología. La red ha conseguido reunir a 126 pediatras de 72 instituciones a lo largo del país; se han reclutado más de 300 casos de Enfermedad TB Activa desde 2014, y han surgido siete propuestas de investigación nacional e internacional, que proporcionarán evidencias valiosas sobre las características de la TB en niños en nuestro país y en regiones no endémicas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: 2014: WHO/HTM/TB/2014.08. Available at: www.who.org. Acceso en Septiembre 2015.
 2. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill.* 2011;16:1–8.
 3. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2012. 2013: 1–31.
 4. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, *et al.* Diagnosis of tuberculosis in paediatrics. *An Pediatr.* 2010; 72:283.e1–283.e14.
 5. Tebruegge M, Bogyi M, Soriano-Arandes, A Kampmann B, Paediatric Tuberculosis Network European Trialsgroup P. Shortage of purified protein derivative for tuberculosis testing. *Lancet.* 2014; 384:2026.
-

MESA: TUBERCULOSIS EN ÁFRICA

Moderadores: **Israel Molina.** *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Ignacio Monedero. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. París.*

Tuberculosis en Angola

M^a Luisa Aznar

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

M^a Luisa Aznar

E-mail: maznarru@yahoo.es

Angola es un país del Sudoeste de África, antigua colonia portuguesa hasta 1975. La población actual es de 21.472.000 habitantes, en su mayoría residentes en zonas rurales, con índices de expectativa de vida y mortalidad infantil que se encuentran entre los peores del mundo. Los datos de la OMS sobre la tuberculosis en Angola durante el año 2013 estimaron una incidencia de 320/100.000 habitantes y una prevalencia de 423/100.000 habitantes. Durante ese mismo año se notificaron más de 50.000 casos, siendo más de la mitad de estos casos tuberculosis pulmonares con baciloscopia negativa. La co-infección VIH-TBC se encuentra en torno al 10%, aunque el estado serológico de los pacientes se conoce sólo en un 40% de los casos. Los casos curados no superan el 50% en casos nuevos y recaídas, siendo tan sólo del 20% en aquellos pacientes previamente tratados (excluyendo las recaídas)¹. La estimación de la OMS sobre TB MDR en 2013 es del 2% en casos nuevos y del 20% en re-tratamientos, aunque no existen datos reales debido a la falta de laboratorios de microbiología capaces de realizar cultivos de micobacterias y la ausencia de métodos rápidos de detección de resistencias al *Mycobacterium tuberculosis*.

El Hospital Nossa Senhora da Paz, situado en Cubal, un municipio de unos 250.000 habitantes de la provincia de Benguela, es un centro de referencia de tuberculosis a nivel nacional. Desde 2008 trabaja en colaboración con el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona en distintas cuestiones del ámbito sanitario. En los últimos 5 años ha atendido a casi 5.000 pacientes diagnosticados de tuberculosis, en su mayoría tuberculosis pulmonares. La falta de otros métodos diagnósticos diferentes a la baciloscopia hace que en un 25-30% de los casos no se consiga una confirmación

diagnóstica, siendo todavía mayor este problema en casos de tuberculosis infantil, que representa un 17.4% del total de los pacientes con tuberculosis, y en pacientes infectados por el VIH (co-infección VIH-TBC del 6.6%). Durante estos 5 años se han registrado cifras de éxito de tratamiento en torno al 60%, un porcentaje de fracaso del 7,7%, cifras de abandono en torno al 9% y de éxitos en un 7% de los casos.

Entre abril de 2014 y junio 2015 se llevó a cabo un estudio epidemiológico en el que se realizaron cultivos de esputo a todas las muestras basales de los pacientes con tuberculosis así como una prueba rápida de reacción en cadena de la polimerasa y de resistencia a rifampicina (GeneXpert MTb/RIF) a todos los pacientes previamente tratados y a aquellos casos nuevos en los que la baciloscopia fue positiva tras dos meses de tratamiento. De un total de 471 pacientes incluidos, un 75% fueron casos nuevos, mientras que un 25% eran pacientes previamente tratados. Observamos una resistencia genotípica a la rifampicina de un 6,5% en casos nuevos y de un 71% en pacientes previamente tratados. Basándonos en los antibiogramas realizados hasta la fecha, registramos un 5,3% de multirresistencia en casos nuevos y un 60% entre los pacientes previamente tratados. Estos datos revelan cifras de multirresistencia realmente alarmantes.

Gracias a la implementación de estas nuevas técnicas diagnósticas, en los dos últimos años se ha iniciado tratamiento con drogas de segunda línea a más de 200 pacientes dentro de un régimen de tratamiento estandarizado. Pese a la mejora que esto ha supuesto a nivel de éxito de tratamiento, el no disponer de antibiogramas ni de otros fármacos que puedan substituir a aquellos recomendados hace imposible el manejo individualiza-

do de estos pacientes y el control de algunos efectos adversos. En nuestra experiencia, el 70% de los pacientes presentó al menos un efecto adverso siendo severo en un 22% de ellos y requiriendo la disminución de la dosis o la suspensión de alguna de las drogas en un 35% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: ototoxicidad (32%), gastrointestinal (25,8%), neuropatía periférica (25,8%) y aumento de las cifras de creatinina (38,3%).

Otras de las dificultades que nos encontramos a la hora del manejo de la tuberculosis en su conjunto son la prevención, detección precoz de casos y la correcta adherencia al tratamiento. Como se mencionó anteriormente la mayor parte de la población reside en áreas rurales, distantes de los centros de salud y con accesos difíciles, sobretodo en la estación de lluvias. Durante este año se inició un programa de estudio de contactos, así como un proyecto de DOT comunitario, con los objetivos de diagnosticar precozmente la enfermedad, tratar de manera preventiva aquellos pacientes que cumplan criterios y aumentar la adherencia en las zonas con más altos índices de abandono.

La tuberculosis es un problema de una gran magnitud en Angola, afectando probablemente a muchas más personas de las diagnosticadas. La confirmación de la alta prevalencia de TBC MDR, sobretodo en casos previamente tratados, es una alarma social importantísima, que precisa la incorporación inmediata de métodos de diagnóstico rápido de resistencias, la construcción de laboratorios con capacidad de realizar cultivos y antibiogramas de micobacterias, la incorporación de infraestructuras para el aislamiento y correcto manejo de los pacientes y por supuesto la formación de personal sanitario. Se está avanzando en la mejora del control y tratamiento de esta enfermedad, pero todavía queda mucho por hacer.

Bibliografía

1. World Health Organization: Tuberculosis country profiles 2013. Angola

Guinea Ecuatorial. Debilidades y esperanza de un programa nacional africano. El reto de La TB-MDR

Juan Eyene Acoresila¹, Santiago Izco Esteban²

¹Coordinador del Programa Nacional de Lucha Contra la Tuberculosis y la Lepra, Ministerio de Sanidad y Bienestar Social. Malabo, Guinea Ecuatorial.

²Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Correspondencia:

Juan Eyene

E-mail: pastorredimido@gmail.com

El país

Guinea Ecuatorial está situada en la parte occidental del Continente Africano (Golfo de Guinea) y tiene una extensión de 28.051 Km². Se divide en dos regiones: La Continental es una estrecha llanura a lo largo de 150 Km de costa delimitada por Camerún y Gabón. La Insular la conforman las islas de Bioko, con la capital (Malabo), y Annobón. La selva ocupa un 86% de su superficie total.

Independiente desde 1968 vive hoy bajo un régimen presidencialista con separación de poderes. Tiene una población de 1.222.442 habitantes de la que un 17% son inmigrantes principalmente atraídos su desarrollo económico, basado fundamentalmente en la explotación del gas y petróleo, del que ya es el tercer productor africano. Se trata de un país que "camina hacia la consideración de nación emergente"¹. Su desarrollo sanitario sin embargo continúa débil. Un 60% de las muertes son debidas a

enfermedades transmisibles. La última medida de prevalencia de VIH fue del 6,2%².

Bata (capital de la Región Continental) y Malabo son destino también del éxodo rural. Surgen rápidamente barrios periurbanos a veces en pobres condiciones de salubridad. Los Programas Verticales de VIH y Tuberculosis enfrentan el aumento de casos. La esperanza de vida, 54/57 años (varones/mujeres) es inferior a la de sus vecinos y presenta una paradoja: Mejora en los niños (grupos de edad menores de 20) y adultos mayores (los de más de 35 años) pero está descendiendo entre los adultos jóvenes (edades entre 20 y 35 años). Es el impacto del VIH-Tuberculosis.

Este país de "PIB alto" (clasificación del Banco Mundial) ocupa sin embargo el puesto 144 de 187 en el *Índice de Desarrollo Humano* (Informe PNUD 2014). Es conocida históricamente la relación entre ciertas formas de crecimiento económico, la desigualdad y la Tuberculosis.

Los datos actuales de la epidemia

Según el informe-país OMS de 2013, la tasa de Incidencia fue de 144/100000 habitantes. Mantiene un ascenso que parece acelerarse en la última década. Pero la cifra podría ser una infraestimación. Tal opinión se basa en:

- Las tasas actuales (OMS) se inauguraron por continuidad lineal con las ofrecidas por el Programa en sus inicios. Pero aquellas lo que daban eran tasas de reporte de casos.
- Las tasas de Detección alcanzadas tras completar su extensión fueron 35-45% (1998-2004). Sin embargo desde el 2004 ha decrecido su infraestructura y capacidad. De 18 Unidades Diagnósticas quedan solo 7 operativas. Sin embargo, las Tasas de Detección que estima OMS sorprenden ofreciendo (ej, 2011) un 90%. Tal Capacidad de Detección es casi impensable en países de nuestro contexto, pero mucho más en las actuales circunstancias del Programa que estamos describiendo.

El ascenso de la Tuberculosis resulta visible en el país. Se multiplica en un factor de 3-4 el reporte allí donde aún es posible la baciloscopia. Aumenta entre los VIH. Desciende la edad media global en las cohortes. Crece la alarma social ante la agrupación simultánea de casos en barrios y ciudades.

Historia del programa. ¿Cómo hemos llegado a donde estamos?

El PNLT-L (Programa Nacional de Lucha Contra la Tuberculosis y la Lepra) se inició en 1986. Durante su primera década fue dirigido por la Cooperación Española. Las Capacidades (Detección y Tratamiento) comenzaron a desarrollarse y extenderse. En 1999

asumió esta asistencia la Fundación CIDOB. La única investigación sobre resistencias realizada hasta hoy fue suya, y las capacidades alcanzaron los últimos distritos del interior y las islas.

Desde 2004 el apoyo se encomienda al *Centro de Referencia para el Control de Endemias en Guinea Ecuatorial* (CRCE-GE), Proyecto del *Centro Nacional de Medicina Tropical-Instituto de Salud Carlos III* que supervisa y financia la *Agencia Española de Cooperación*. Este Proyecto cubre varios Programas verticales y no todos han podido ser igualmente atendidos. Además se ha visto afectado por el giro del discurso político de la Cooperación Oficial que abandonó el clásico "asistencial" (dar apoyo material, formación, incentivos) por uno de "asesoramiento" que se ofrece para colaborar en el necesario *advocacy* político interno y exterior a favor de los Programas sociales o sanitarios. Lo cierto es que dos importantes actividades dejaron de ejecutarse: Los cursos de formación de baciloscopistas y las giras trimestrales.

En 2008 el Fondo Global retiró su financiación a la compra y gestión de fármacos y reactivos: El nuevo PIB de mi país lo situaba fuera de las condiciones de su Ayuda. Tras ello la gestión se burocratizó, se produjeron retrasos en la liberación regular de fondos, y comenzamos a padecer "rupturas de stock".

La mayor debilidad técnica del programa: baja detección

Nuestra estimación es de un 35%. Los factores responsables de esta situación incluyen:

- Comunidad, colectivos de riesgo y Atención Primaria: Escasa sensibilización. No se realizan estudios periódicos de contacto ni de búsqueda de sintomáticos por Agentes Comunitarios de Salud ni en Puestos ni Centros de Salud.
- Unidades Periféricas del Programa: En más de la mitad de distritos no están hoy operativas.
- Unidades Centrales (Laboratorios de Referencia): Pervive uno por región. Pero la disminución de la capacidad periférica significa una sobrecarga asistencial para ellos que impide sus labores propias (supervisión/control de calidad). Carecen además de capacidades técnicas superiores a los laboratorios periféricos (unos y otros solo realizan tinción de Ziehl-Neelsen).

El país no dispone de capacidad de cultivo ni técnicas moleculares. No se detecta la resistencia. Los algoritmos diagnósticos de TB en VIH son poco conocidos incluso en las Unidades VIH. La Radiografía no está disponible en todos los hospitales. El diagnóstico en niños es escaso y tardío.

Además de la escasez de medios, el personal trabaja en condiciones inadecuadas de bioseguridad, lo cual genera su temor y desmotivación.

Segunda debilidad: baja tasa de éxito terapéutico

Según el Informe de Cohorte del 2013 la Tasa de Éxito Terapéutico apenas solo alcanzó el 62,3%. Esta Capacidad Terapéutica es muy baja. La falta de financiación, medios, personal y formación que subyacen afecta -como en el caso anterior- todos los niveles: No se realiza TDO comunitario, ni seguimiento ambulatorio en centros de salud. Incluso en los Centros de Referencia faltan "controladores". Se produjo un 19,3% de pérdidas de seguimiento. Esta cifra es creciente.

A ello se suma (impactando ahora mortalidad y fracaso microbiológico) poca formación y medios para un buen seguimiento especialmente de los coinfectados, y la presencia indetectada de la MDR.

La aparición y extensión de la MDR

En el marco de un estudio realizado con el *Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón* de Madrid, en este año analizamos muestras respiratorias de los casos sucesivamente admitidos en el Programa. El Proyecto CRCE apoyó logísticamente la presencia del investigador del Gregorio Marañón en terreno.

El objetivo era cuantificar el problema y visibilizarlo para recuperar la atención sobre nuestro Programa. La MDR es consecuencia de sus debilidades y la más grave de ellas es la insuficiencia del apoyo económico recibido para la financiación de sus actividades.

En el período de estudio (Febrero-Mayo) se obtuvieron muestras de 217 casos de TB pulmonar para ser testadas en el sistema GeneXpert®. Se obtuvo un resultado valorable en 167. En función de las Categorías Terapéuticas (OMS) del Programa se obtuvieron:

- Entre CASOS NUEVOS: Pacientes en su primer tratamiento de Tuberculosis (Categoría 1): 131.
 - 13 de ellos con mutaciones de Resistencia a Rifampicina (13/131: 9,92%).
- Entre CASOS PREVIAMENTE TRATADOS: Pacientes tratados antes de TB (Categoría 2): 36

- 22 de ellos con mutaciones de Resistencia a Rifampicina (22/36: 61,11 %).

Esas tasas nos sitúan entre las naciones con más MDR del mundo. En "pacientes nuevos" en el puesto 11, con una tasa 4 veces mayor a la de la Región OMS-África (2,4%). En "pretratados" en el tercer puesto, con una tasa 5 veces superior a la regional (13%)³.

La resistencia primaria (9,9%) demuestra la transmisión activa de cepas MDR en la población. Esto en un Programa con tan baja Detección global, y sobre un contexto de alta prevalencia VIH supone una formidable amenaza para toda la región. En esta situación tampoco es remota la posibilidad de la aparición y brotes de/por TB-XDR.

Conclusión

Es necesario visibilizar el problema de la Tuberculosis en mi país, y ser escuchados quienes la conocemos y combatimos. Afrontar la novedad de su variante MDR requiere una inversión renovada pero sencilla: Basta Fortalecer el Programa, pues este fue bien construido y sus máquinas (Detectar y Tratar) solo precisan nueva energía. Dotarlas de nuevas herramientas (PCR, fármacos de "segunda línea") es menos importante que renovar la fuerza de sus engranajes de siempre: gestión, suministro, baciloscopia de calidad, tratamiento supervisado, medición de resultados. Pero primero necesitamos fortalecer sus pilares: Un Compromiso político renovado contra la Tuberculosis

Necesitaremos también apoyo económico, técnico, y mucha investigación operacional. Como Coordinador del Programa Nacional abro sus puertas a quienes me escuchan: Son bienvenidos a participar con nosotros en esta lucha. Tenemos esperanza. En África hemos vencido ya muchas.

Bibliografía

1. Informe EDS/GE-1-2011.
2. Encuesta de seroprevalencia VIH en la población sexualmente activa PNLS-ISCI-2004.
3. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08.

Alta mortalidad asociada a tuberculosis en Manhiça, Mozambique

Alberto García-Basteiro

Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM). Moçambique.

Correspondencia:

Alberto García-Basteiro

E-mail: alberto@basteiro.com

Resumen

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud pública y la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. Mozambique está incluido en la lista de países de alta carga de tuberculosis¹. La alta prevalencia de VIH en el país obstaculiza el objetivo de detener y comenzar a reducir la incidencia de la tuberculosis en 2015, un objetivo de desarrollo del milenio logrado en la mayoría de países del mundo.

En 2013, aproximadamente 56.000 muertes fueron atribuidas a la tuberculosis en Mozambique, aunque no se disponen de buenas estimaciones de mortalidad debido a la baja tasa de detección de casos (que la OMS estima en un 37% en 2013)¹. Por otro lado, tampoco se dispone de la causa real de muerte en aquellos que están en tratamiento antituberculosis. La tasa de éxito del tratamiento (tratamiento completo y curados) se sitúa en el 87%, lejos de los objetivos marcados por el Stop TB: 90% en 2015. En Manhiça, al del sur país, la tasa de mortalidad es alarmante entre los casos co-infectados con VIH. El potencial aumento de la tuberculosis resistente a fármacos de primera línea amenaza la mejoría de estos indicadores, así como la consecución de los objetivos de éxito del tratamiento establecidos en el plan estratégico de 2014-2018 del Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT).

En Mozambique existen pocos estudios de investigación operacional que evalúen los factores que determinan los malos resultados de la terapia frente a la tuberculosis. Por ello se diseñó un estudio cuyos objetivos fueron: evaluar los resultados del tratamiento entre los pacientes con tuberculosis, analizar los factores asociados a morir durante el tratamiento y determinar la proporción de muertes atribuibles a la tuberculosis en el distrito de Manhiça.

El estudio se realizó en el Centro de Investigación de Salud de Manhiça (CISM) que se encuentra localizado en el distrito de Manhiça, en la provincia de Maputo. El CISM cuenta con una

plataforma de salud y de vigilancia demográfica (HDSS) en la "zona de estudio", que en 2011-2012 siguió a aproximadamente 92.000 individuos (que cubren alrededor del 53% de la población del distrito) que vivían en 20.000 casas geo-posicionadas². Esta plataforma controla los eventos demográficos importantes, tales como: nacimientos, defunciones, movimientos migratorios o embarazos y permite disponer de denominadores poblacionales precisos.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la notificación de pacientes con tuberculosis durante los años 2011-2012. Para ello se utilizaron diferentes fuentes de datos: variables de los libros de registro de tuberculosis para todos los casos de tuberculosis al iniciar el tratamiento, estimaciones de población obtenidos a través del Instituto Nacional de Estadística de Mozambique y las variables demográficas relevantes se obtuvieron de la HDSS.

Es importante señalar que la prevalencia de infección por VIH en adultos de 18-47 años en el distrito de Manhiça fue de 39,9% en 2010³ y la tasa de incidencia de tuberculosis BK positiva entre adultos jóvenes infectados por VIH fue de 847 por 100.000 en el año 2011⁴. Un estudio publicado recientemente en población pediátrica (menores de 3 años) muestra una incidencia mínima comunitaria de tuberculosis de 470 por 100.000 niños menores de 3 años⁵.

Este estudio muestra que la proporción de muertes entre los casos diagnosticados tuberculosis que inician tratamiento específico en el distrito de Manhiça es muy elevada. El estudio también muestra una alta contribución de la tuberculosis a las causas generales de mortalidad en el distrito por lo que se sugiere que la tuberculosis sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en el país. La monitorización de estos importantes indicadores programáticos de tuberculosis a nivel de distrito en un país alta carga de tuberculosis y VIH es fundamental para la planificación de intervenciones específicas

dirigidas a mejorar el control de la tuberculosis. Los resultados detallados del estudio se presentarán durante el taller de tuberculosis UITB-2015.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2014.08, 2014.
2. Sacoor C, Nhacolo A, Nhalungo D, *et al.* Profile: Manhica Health Research Centre (Manhica HDSS). *Int J Epidemiol.* 2013;42:1309-18.
3. González R, Munguambe K, Aponte J, *et al.* High HIV prevalence in a southern semi-rural area of Mozambique: a community-based survey. *HIV Med.* 2012;13:581-8.
4. García-Basteiro AL, López-Varela E, Respeito D, *et al.* High tuberculosis burden among people living with HIV in southern Mozambique. *Eur Respir J.* 2015;45:547-9.
5. López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, *et al.* Incidence of Tuberculosis Among Young Children in Rural Mozambique. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34: 686-92.

TB & HIV: Challenges providing care in a Namibian state hospital

Gunar Günther

MD, MPH, DTM&H. Katutura State Hospital, University of Namibia, School of Medicine, Windhoek, Namibia.

Correspondence:

Gunar Günther

E-mail: gunarguenther@gmx.de

Namibia is the 4th largest African country with a population of only 2.2 million. The country is positioned 127 out of 187 countries according to the human development index (HDI) (whereas Spain is in 27th position) and in 2013 had a life expectancy at birth (both sexes) of 64.5 years. Namibia is characterized by an extreme contrast between rich and poor; Namibia ranks position number 1 in the GINI- Index, which reflects income inequalities worldwide. The World Bank classifies the country as an upper middle-income country, although there are still 46% of the population with no access to toilet facilities and 53% have no electricity at their homes.

Namibia is a high incidence country for tuberculosis (TB). It is the 4th country with highest TB incidence worldwide after Swaziland, South Africa and Lesotho. The TB case notification rate was 449/100.000 in 2014, while the estimated incidence lies at 651/100.000¹. HIV prevalence is about 14% in people 15 - 49 year old². The TB/HIV co-infection rate is 48%. In 2014, 343 patients started 2nd line TB treatment, while the results of a drug resistance survey in 2015 are pending.

In 2012, the treatment success rate was 87% for drug susceptible TB, and at 68% for MDR-TB (NTLP, personal communication).

The author works since January 2015 as a pulmonologist at the largest TB hospital in the country. The unit has approximately 80 beds for inpatients and a large out patients service.

Optimal care of patients with TB and HIV in such a setting carries - despite all progress particularly in the field of HIV care in resource limited settings - many challenges, which are often not clearly reflected in the epidemiological indicators. Thus only a limited selection of current operational challenges will be briefly addressed in this article.

Tuberculosis and HIV are still carries a lot of stigma, including among health care workers. For example, it is almost practically impossible to convince a radiographer to perform a mobile xray from a TB patient with advanced disease. Numerous young physicians and medical students do not feel comfortable to work in the TB hospital, mostly due to inappropriate knowledge about infection control and infection risk.

Namibia has modern guidelines for HIV and TB care. Physicians unfortunately address health issues beyond the limits of guidelines insufficiently, i.e. adequate management of comorbidities. Guidelines are very useful, but are unfortunately lagging behind the evolution of new knowledge. The widespread use of a retreatment regimen (2HRZES/1HRZE/5RHE) for patients with

relapse or previous default despite availability of GenXpert and drug susceptibility testing (DST) is an example³. Two months hospitalization during the administration of Streptomycin is no longer justified, but changing a guideline in a programmatic—and often nurse-led - system requires time.

The introduction of GenXpert has brought great innovation to the diagnosis of smear negative TB, particularly in HIV+ positive patients and the detection of Rifampicin resistance. The test also helps to establish the rapid preliminary diagnosis of a non-tuberculous mycobacteria infection. Despite the advances, the test bears operational challenges. Insufficiently trained health workers often forgo diagnostics by culture and DST, or use GenXpert repeatedly during an episode of TB for presumed treatment monitoring. A number of patients present with Rifampicin-resistance, which is confirmed by GenXpert, but the DST shows susceptibility to Rifampicin. Low-level resistance conferring mutations are difficult to detect in the absence of *rpoB*- genesequencing or line probe assays. Such constellations make appropriate management of such patients difficult.

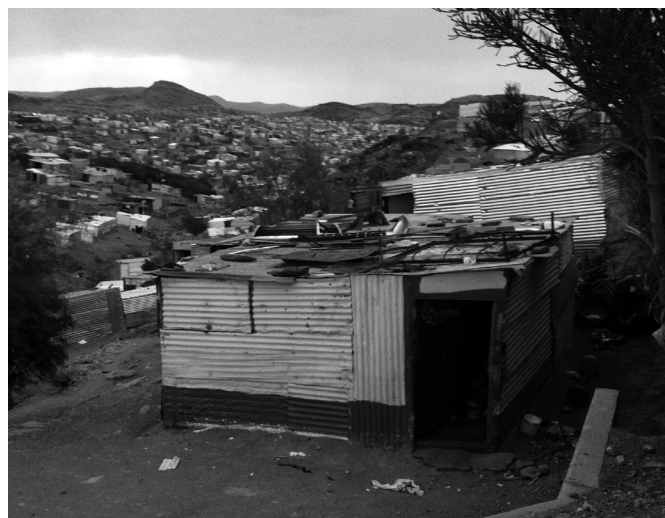
The accomplished integration of the HIV clinic with in the TB clinic, - where co-infected patients are managed during their TB treatment - is a critical and an important step to improve adherence and hence treatment success. Timely antiretroviral treatment initiation – which is critical for optimal treatment outcome - is a big advantage of integrated care.

Physiotherapy and occupational therapy are crucial for successful treatment outcome, but are insufficiently incorporated and services hardly present. Many patients with advanced disease are bedbound. Patients with HIV related neuropathies or myelopathies; drug induced neuropathies and myopathies, and patients with spinal TB, are extremely dependent on physiotherapy for their treatment outcome. There are no outcome indicators for those conditions, the morbidity is high, and an improvement of such services is critical for many patients.

Ototoxicity and hearing impairment due to aminoglycoside use remains a major challenge within the programmatic management of drug resistant TB. Early ototoxicity is often missed. Audiometry is a valuable tool. However, implementation, regular monitoring, and correct interpretation of results remains a challenge.

Despite the widely available HIV related counselling and testing services, psychosocial support for patients seems to be very limited.

Figure 1. Katutura Township, Windhoek, Namibia: informal settlements in an urban context are home to many patients attended in the hospital.



And lastly, a poorly addressed topic are the long-term sequelae of tuberculosis, i.e. chronic bronchiectasis, fibrotic lung changes, impaired exercise capacity, and recurrent pulmonary infections.

The above-mentioned topics are only a few examples of the daily operational challenges, which are often not captured in indicators. These examples indicate the long way to go, despite all progress made to implement ‘state of the art’ disease management of TB and HIV in an African high incidence setting.

To summarize, despite promising statistics, and the ‘End TB – Strategy’ by WHO⁴, mastering the realities of management of patients with TB, drug resistant TB, and TB-HIV co-infection in a context of limited resources requires continuous development and high personal and political commitment within the health-care sector and beyond.

References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014.
2. Ministry of Health and Social Services, Windhoek, Namibia. Namibia Demographic and Health Survey 2013.
3. Ministry of Health and Social Services, Windhoek, Namibia. National Guidelines for the Management of Tuberculosis. 2012.
4. World Health Organization. The WHO End TB Strategy. 2015.

MESA: CRISIS ECONÓMICA

Moderadores: **Fernando Ruiz.** *Centro Penitenciario de Albolote. Granada.*

M^a Ángeles Jiménez. *Unidad de Tuberculosis de Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Enfermedades transmisibles en prisiones y desafíos del control de la tuberculosis: síntesis de las prácticas en una cárcel preventiva en Ginebra, Suiza

Laurent Gétaz^{1,2}, Nguyen-Toan Tran¹, Mario Villarroel³, Hans Wolff¹

¹*Division of Correctional Medicine and Psychiatry, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland.* ²*Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland.* ³*Universidad Mayor de San Simon y médico de Régimen Penitenciario, Cochabamba, Bolivia.*

Correspondencia:

Lauren Getaz

E-mail: Laurent.Getaz@hcuge.ch

Resumen

La tasa de notificación de la tuberculosis es más alta en las prisiones que en la comunidad y las mismas se ven a menudo como un reservorio de la tuberculosis. Sin embargo, la prisión ofrece oportunidades únicas para controlar la enfermedad en una población particularmente vulnerable, pero también incluye diferentes barreras. Estando dado que la prisión no es un ente homogéneo, las medidas deben adaptarse a cada situación. Este artículo aborda las medidas generales y analiza las prácticas adoptadas en la cárcel preventiva de Ginebra.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que ocasiona una morbilidad y una mortalidad significativa. La misma representa un problema de salud pública mayor en la población penitenciaria. La incidencia de TB en los presos es de 5 a 50 veces más alta que los promedios nacionales, tanto en países de altos que de medios y de bajos ingresos (Babour 2010)¹. La alta concentración de TB en las cárceles se relaciona a factores de riesgo asociados al huésped y a factores ambientales.

Los factores de riesgo que caracterizan una proporción importante de presos son: la infección por el VIH, la adicción a las drogas y el alcohol, el bajo nivel socio-económico, la malnutrición, el estrés, el consumo de tabaco, la diabetes especialmente cuando esta es mal controlada y la proporción de presos migran-

tes procedentes de países altamente endémicos. Los factores ambientales son el hacinamiento y la ventilación inadecuada. Estos factores favorecen la transmisión de *M. tuberculosis* con progresión a la enfermedad activa o la reactivación de la TB latente.

Estando dado que los muros altos, alambrados y barrotes no son unas barreras eficaces para contener las enfermedades infecciosas, las prisiones son a menudo citadas como reservorios de tuberculosis. De este modo, un control eficaz de la TB en prisión es benéfico para los presos, los guardias y la sociedad en general.

Las estrategias de control deben tomar en cuenta la variabilidad institucional. Las cárceles no son entidades homogéneas, en términos de recursos y de perfil de población.

Las estrategias deben también evolucionar, con arreglo a varios parámetros: en particular la evolución del perfil de la población, las herramientas a disposición y los conocimientos científicos. Para la OMS, que recientemente ha implementado la estrategia "Post-2015 End TB Strategy", el logro de los objetivos para 2035 implica un control eficaz de la TB en las cárceles (Dara 2015)².

Objetivo y metodología

El objetivo del artículo es de describir de manera no exhaustiva las medidas de control de la tuberculosis aplicadas esta última década en la prisión preventiva de Ginebra, Suiza.

Describimos factores que influyen la transmisión de la TB y factores que favorecen o limitan la implementación de medidas en este medio penitenciario.

Epidemiología local

En la cárcel de Ginebra, la tuberculosis latente es frecuente: un estudio demostró que 47% de los presos tienen la prueba de la tuberculina positiva (Ritter 2012)³. Estos últimos años, se diagnostica en promedio 1 caso de TB activa al año, lo que corresponde aproximadamente a una tasa de notificación de la TB de 150 casos por 100'000 presos/año.

Factores de riesgo y otros indicadores asociados a la TB en la prisión preventiva de Ginebra

Factores de riesgo del huésped y factores ambientales

En Ginebra, el 80% de las personas encarceladas son inmigrantes procedentes de países extra-europeos caracterizados por una endemidad de tuberculosis más alta que en Europa del Oeste donde la endemidad es baja en la población general. Alrededor de la mitad son originarios de países caracterizados por una endemidad intermedia (incidencia 20-50/100'000 habitantes), la otra mitad elevada o muy elevada (15%: incidencia >50/100'000 / 30%: >125/100'000). El factor de la inmigración induce otros desafíos a la lucha contra la TB. Dos tercios de los inmigrantes no tienen permiso de residencia, y por tanto un acceso precario a la atención en Suiza al salir de la prisión. Por otra parte, la barrera del idioma requiere una colaboración regular con traductores para asegurar una comunicación adecuada.

La infección por el VIH es el cofactor principal asociado a la activación de la TB. En la prisión de Ginebra la prevalencia de 1 a 2% es menor que en varias prisiones de Europa. La prevalencia de la hepatitis B de 6% y la hepatitis C de 7% son muy altas en comparación de la población general. Estos indicadores no deben pasarse por alto, la hepatitis viral se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos en el tratamiento de la TB tanto activa como latente.

El hacinamiento es un factor de riesgo importante de transmisión. En Ginebra, una sobrepoblación carcelaria de un promedio de 200% estos últimos 3 años refuerza el hacinamiento; además la presencia de hasta 5 a 6 presos confinados en celdas 23 horas al día.

Recursos y condiciones de encarcelación

Concerniendo a los recursos, el personal de atención, afiliado al Hospital Universitario de Ginebra, trabaja independientemente de las autoridades penitenciarias, y aplica los siete principios fundamentales de las buenas prácticas de asistencia médica en

las prisiones, que incluye entre ellos: la equivalencia de atención y la medicina preventiva. Sin embargo, dada la muy alta morbilidad somática y psiquiátrica de la población carcelaria, la asignación de recursos requiere medidas de priorización. Además, un factor limitante es el número de transportes diarios de presos hacia el servicio sanitario por los agentes de detención.

Un factor específico a la prisión preventiva es la duración de la encarcelación, a menudo corta y con decisiones de liberación de un día a otro. En Ginebra, 50% de presos se quedan menos de 1 mes. Estas condiciones deben ser tomadas en cuenta para elegir en el programa de control medidas factibles.

Medidas principales del programa de control de la tuberculosis en la prisión de Ginebra

En base a las recomendaciones internacionales, a la epidemiología y al perfil socio-demográfico de los presos, a las condiciones ambientales, a las limitaciones logísticas y a la asignación de recursos, las medidas de priorización del programa de control de la TB son los siguientes

Diagnóstico y tratamiento de los casos de tuberculosis activa

Uno de los puntos más importantes es asegurar el diagnóstico precoz de los casos de TB activa (Babour 2010)¹. En la cárcel preventiva de Ginebra, en todos los ingresos, se realiza un despistaje activo de casos sospechosos de enfermedad tuberculosa mediante un cuestionario. El interrogatorio, en el idioma del paciente (mediante un cuestionario multilingüe o la colaboración de un traductor), investiga la presencia de síntomas respiratorios (tos durante más de 3 semanas, expectoración, hemoptisis), síntomas sistémicos (baja de peso, sudor, fiebre), antecedentes de infección tuberculosa y contacto con personas con TB.

Se identifica también casos sospechosos de TB cuando personas consulten por una tos durante más de 2-3 semanas y/o otros síntomas relacionados a la TB.

Se aísla todos los pacientes-presos sospechosos de TB activa en el hospital, y se investigan por radiología, baciloscopías seriadas (+/- GenXpert TB), cultivos de esputo y según las indicaciones por broncoscopia. Los casos de TB confirmados se tratan según las buenas prácticas médicas, y los pacientes contagiosos son aislados por un tiempo mínimo de 2 semanas.

Despistaje de la tuberculosis latente

El tratamiento preventivo por isoniazida en personas con TB latente previene la progresión en TB activa para 60% de las personas no infectadas por el VIH, y 36% en las infectadas

(Al-Darraj 2012)⁴. Recomendaciones proponen una detección sistemática de la TB latente en todos los presos procedentes de países endémicos. En la prisión de Ginebra, a pesar de la tasa alta de presos que tienen una infección tuberculosa y a los cuales se podría teóricamente tratar, las indicaciones al despistaje en el programa son limitadas por las razones siguientes: el riesgo de efectos adversos al tratamiento (isoniacida) vinculado por la prevalencia alta de las hepatitis crónicas, la duración del encarcelamiento a menudo corto y aleatorio, las dificultades de continuidad de tratamiento en caso de liberación, las condiciones logísticas, la adherencia terapéutica subóptima de los presos y la falta de datos sobre la seguridad de la isoniacida entre usuarios de drogas intravenosas y las personas infectadas con las hepatitis virales (Al-Darraj 2012)⁴. En Ginebra, un estudio demostró que un tercio de los presos procedentes de África subsahariana rechaza el despistaje de TB latente (Ritter 2012)³. Además, la infección por el VIH, que representa el cofactor principal asociado a la activación de la TB, tiene una prevalencia baja en esta población.

Para el despistaje de la TB latente en esta prisión, el enfoque y las intervenciones son dirigidos a las personas en riesgo de activación, que son: la infección por el VIH, el uso de drogas, el consumo de alcohol, la desnutrición, el diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades malignas hematológicas. Los presos que presentan estos factores de riesgo son informados acerca de los síntomas de la TB activa y se les propone de consultar rápidamente. Además a los presos que se quedan en la cárcel durante un periodo prolongado (al menos 6 meses), se propone una detección de TB latente mediante una prueba IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*) más sensible y específica que la prueba de la tuberculina, y logísticamente más sencilla, sin la necesidad de una segunda consulta para la lectura. En los casos que resultan positivos, se prefiere el tratamiento con rifampicina durante 4 meses (versus isoniacida 6 meses), debido a su mejor tolerancia y adherencia terapéutica demostrada en la población penitenciaria (Chan 2012)⁵.

Otras medidas de control

La búsqueda activa de casos entre los contactos de enfermos tuberculosos se realiza, en colaboración con el programa regional de TB. También, se da importancia a la gestión de los presos enfermos y sospechosos, al fin que las medidas de aislamiento no sean percibidas como un castigo que disuadiría a los prisioneros de anunciar posibles síntomas sospechosos. Por último, el control de la TB es parte de la gestión global de la salud en la prisión. Por ejemplo, el acceso a los programas de intercambio de jeringas y sustitución de opiáceos limita el riesgo de comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de TB entre los adictos.

Desafíos futuros

- La mayoría de presos en la prisión preventiva de Ginebra están reclusos por períodos cortos o no sabe la duración de su condena. Prisiones de ejecución de condena son actualmente en construcción y para estos lugares, el programa de control tendrá que ser adaptado: en presos que se quedan varios años, se propondrá de implementar estrategias de promoción de la salud, reforzando entre otras medidas la educación sanitaria (para una identificación precoz de los síntomas). También se podrá ampliar las indicaciones a la detección y el tratamiento de la tuberculosis latente, gracias a una potencialmente mejor continuidad de la atención.
- Los servicios sanitarios deben estar actualizados a los cambios en el perfil sociodemográfico de esta población vulnerable y acomodar los programas según sea necesario. Por ejemplo, desde el estudio de Ritter y col, la proporción de inmigrantes de países de alta endemicidad (África subsahariana) ha aumentado, lo que podría sospecharse un aumento en la prevalencia de TB latente. En este contexto, estudios realizados recientemente en Israel y en Suiza en inmigrantes del Cuerno de África demostraron una falta de sensibilidad de la detección de la TB activa mediante un cuestionario y un costo-beneficio favorable por despistaje mediante la radiografía de tórax sistemática. La barrera del idioma es una posible razón (Mor 2015)⁶. Con la evolución reciente de los flujos migratorios, un aumento de los presos de estas regiones es plausible. Por lo tanto, si los esfuerzos para limitar la barrera del idioma no garantizan una detección eficaz de la TB, se tendrá que considerar la detección radiográfica.

Conclusión

El control de la tuberculosis en prisión es una prioridad para proteger la salud de los reclusos, del personal penitenciario y de la población en general. No existe una guía universal que se puede aplicar: las medidas adoptadas deben adaptarse de manera coherente en el contexto local y en coordinación con los programas nacionales. Igualmente, se debe tomar en cuenta los cambios epidemiológicos, la evolución de los flujos migratorios y de nuevos conocimientos científicos para mejorar los programas de control. Es fundamental que todas las intervenciones respeten los principios fundamentales de las buenas prácticas de asistencia médica en las prisiones, incluyendo la equivalencia y la continuidad de atención.

Bibliografía

1. Babour V, Clark J, Jones S, Veitch E. The health crisis of tuberculosis in prisons extends beyond the prison walls. *PLoS Med.* 2010;21:7(12):e1000383.
2. Dara M, *et al.* Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis.* 2015;32:111-7.
3. Ritter C, Elger BS. Prevalence of positive tuberculosis skin tests during 5 years of screening in a Swiss remand prison. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(1):65-9.
4. Al-Darraj HA, Kamarulzaman A, Altice FL. Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(7):871-9.
5. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, *et al.* Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5):633-8.
6. Mor Z, *et al.* The yield of tuberculosis screening of undocumented migrants from the Horn of Africa based on chest radiography. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(1):11-3.

Impacto de la crisis económica sobre la incidencia de tuberculosis en la ciudad de Barcelona

Albert Prats Uribe, Joan Pau Millet, Angels Orcau, Joan A. Caylà

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Albert Prats

E-mail: aprats@aspb.cat

Antecedentes

Existe evidencia de que las crisis económicas afectan a la salud de la población en diversos aspectos, incluidas las enfermedades transmisibles¹⁻², y tienen más impacto en los más desfavorecidos. La actual crisis ha afectado a la ciudad de Barcelona aumentando las desigualdades³ y también podría haber influido en la tendencia de la tuberculosis (TB), sobretodo en los grupos económicamente más desfavorecidos.

Diseño

Estudio de incidencia de base poblacional.

Ámbito, período y sujetos de estudio

Se estudian los casos de TB residentes en Barcelona que iniciaron tratamiento entre 2003 y 2013. La población de Barcelona se agrupó por barrios en función del índice de renta familiar disponible (IRFD)).

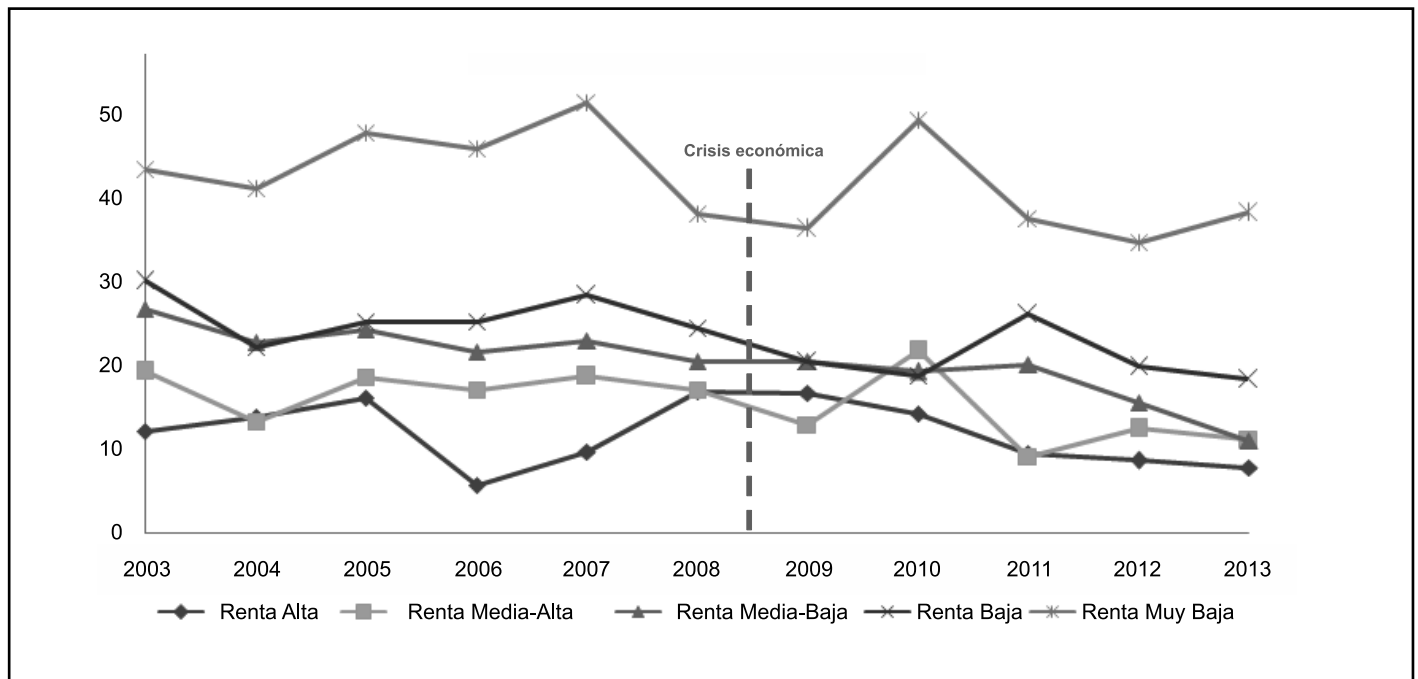
Análisis y recogida de los datos

Se recogen las características socio-demográficas, epidemiológicas y clínicas de los casos realizándose un análisis descriptivo. Se estudian las diferencias entre estas características en el período pre-crisis (2003-2008) y el post-crisis (2009-2013). Se calculan la incidencia anual de todo el período para hombres, mujeres, inmigrantes, autóctonos y global para la ciudad. También para los barrios agrupados según el IRFD y estratificados en 5 grupos de mayor a menor renta. Se analiza si existen diferencias en las tendencias de estas incidencias entre el período pre-crisis y post-crisis ajustándolos a un modelo de regresión binomial negativa.

Resultados

Existe una tendencia global de la incidencia de TB a disminuir para toda la ciudad, sin un efecto global de la crisis sobre ésta. Se observan diferencias en la incidencia de TB en relación con el grupo de IRFD, de manera que la incidencia aumenta progre-

Figura 1. Tasa de incidencia de tuberculosis en Barcelona según renta del barrio (en casos por 100.000 habitantes).



sivamente al disminuir el nivel de renta, siendo la incidencia de los barrios más desfavorecidos un 80% superior a los de renta muy alta.

El análisis por separado para la población inmigrante y autóctona muestra una clara diferencia en el comportamiento de la incidencia: Para la población inmigrante el período de crisis ha frenado la tendencia a la baja de la incidencia y por cada año de crisis aumenta la incidencia un 17%, frenando de esta manera la tendencia a la baja e invirtiéndola levemente: de disminuir un 12% en el período precrisis a aumentar un 0,5% en el período postcrisis. Además, en esta población son mucho más marcadas las desigualdades según renta, siendo la incidencia entre los inmigrantes de los barrios más pobres 3 veces mayor que la de los barrios más ricos. En autóctonos, la crisis no ha afectado la tendencia a la baja de la incidencia, pero sí se observa el efecto de la desigualdad de renta, donde un barrio de renta baja tiene un 34% más incidencia que uno de renta alta.

Conclusiones

La histórica tendencia a la baja de la incidencia de TB en Barcelona ha sufrido un claro freno en la población inmigrante a

partir del inicio de la crisis (con el consecuente aumento del paro y la precariedad laboral). Además, queda patente la distribución altamente desigual de la TB entre barrios según el nivel de renta, llegando a diferencias entre barrios, comparables a las que se producen entre los países occidentales y algunos países de baja renta. Las medidas dirigidas a proteger el colectivo inmigrante son de gran importancia para disminuir las desigualdades y la incidencia de TB en Barcelona.

Bibliografía

1. Suhrcke M, Stuckler D, Suk JE, Desai M, Senek M, McKee M, *et al.* The impact of economic crises on communicable disease transmission and control: a systematic review of the evidence. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan ; 6(6):e20724.
2. Llácer A, Fernández-Cuenca R, Martínez-Navarro F. Crisis económica y patología infecciosa. Informe SESPAS 2014. *Gac Sanit* [Internet].
3. Sarasa S, Porcel S, Navarro-Varas L. L'impacte social de la crisi a l'Àrea Metropolitana de Barcelona i a Catalunya. Primers resultats de l'Enquesta de condicions de vida i hàbits de la població de Catalunya, 2011. Publicacions IERMB.

Intervención interdisciplinar en un brote complejo de tuberculosis

Nuria Saborit¹, Anna de Andrés², Iliana Burcea³, Miriam Montoro⁴

¹Enfermera gestora de casos de tuberculosis. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. PROSICS Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. ²Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. ³Agente Comunitario de Salud. Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁴Equipo ETODA. Serveis Clínics.

Correspondencia:

Anna de Andrés

E-mail: aandres@aspb.cat

Introducción

A pesar de que el número de casos de tuberculosis (TB) en Barcelona ha disminuido en los últimos años, se observa un aumento en la complejidad del manejo de éstos, muy probablemente relacionado con la crisis económica. Es conocido que las condiciones de hacinamiento, el déficit de medidas higiénico-sanitarias, las condiciones socio-económicas precarias, las propias características del caso índice y sus contactos, así como, el retraso diagnóstico (usuario / sistema), influyen en la diseminación de la enfermedad y por lo tanto en la aparición de casos secundarios/brotos epidémicos¹.

Además, hay que tener en cuenta, que tanto la enfermedad tuberculosa como su tratamiento tienen unas peculiaridades propias que dificultan su seguimiento, como pueden ser: las relacionadas con la percepción de la enfermedad y del bienestar (tanto a nivel individual como cultural), el estigma social de la TB, la prolongada duración de los tratamientos, los efectos adversos relacionados con la medicación, el apoyo familiar y el de la comunidad y el soporte en el propio domicilio².

La gestión de casos en TB se basa en un modelo asistencial interdisciplinar que valora de forma integral al paciente y a la familia, evaluando, planificando, coordinando y optimizando los recursos sanitarios necesarios para promover resultados costo-efectivos y de calidad^{3,4}.

Nuestro trabajo describe la intervención interdisciplinaria en relación con un brote de tuberculosis que tuvo lugar en una familia de origen rumano y de etnia gitana en la ciudad de Barcelona durante el año 2014.

Descripción del brote

Caso índice

El 19 de Enero de 2014 un hombre de 21 años de origen rumano (residente en España desde 2007), que trabajaba re-

cogiendo chatarra, acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Valle Hebrón (HUVH) por una herida incisa contusa que requería de intervención quirúrgica. En el preoperatorio, la radiología de tórax mostró una caverna en pulmón izquierdo y al interrogarlo, el paciente refería tos seca de días de evolución y dolor pleurítico. Había consultado hacía unos 15 días en otro centro, con orientación diagnóstica de bronquitis. Ante las imágenes sugestivas de enfermedad tuberculosa, se procedió al aislamiento respiratorio del paciente solicitándose muestras de esputo para la confirmación diagnóstica. El resultado fue: baciloscopia positiva y PCR positiva a *M. tuberculosis complex*. Posteriormente, se confirmó el diagnóstico mediante cultivo. La cepa fue sensible a todos los fármacos de primera línea. Se instauró tratamiento para la TB con 4 fármacos (Isoniza, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) y se inició el protocolo de actuación ante un caso de tuberculosis.

A pesar de ser de origen rumano, su comprensión del castellano era muy buena, aún así, se facilitó información en su idioma y se realizó una valoración integral acompañada de educación sanitaria, para asegurar una buena comprensión de la enfermedad y de la importancia del correcto seguimiento del tratamiento. Se incluyó al paciente en *Tratamiento Directamente Observado* (TDO), se realizó el censo de contactos socio-familiar y se comunicó el caso a la Unidad de Riesgos Laborales del HUVH.

Estudio de los contactos

Tras la notificación al personal de enfermería de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) y, después de confirmar que el número de convivientes era mayor del esperado, se requirió la colaboración de un Agente Comunitario de Salud (ACS) de Rumanía, que contactó por vía telefónica y se acordó realizar el estudio de contactos en domicilio, junto con la enfermera de Salud Pública responsable del caso. En la visita se constató que:

La vivienda estaba distribuida en tres plantas: la primera constaba de una única habitación donde guardaban chatarra; en la segunda había una cocina, una habitación y el comedor que se convertía en dormitorio durante la noche; y por último, en la tercera había otra habitación donde estaban ubicados el caso índice, su mujer, sus 2 hijas y un baño comunitario. No había ventilación en las estancias, escasa luz natural, hacinamiento y condiciones higiénicas precarias.

Se censaron un total de 24 convivientes, de los cuales 18 presentaron la prueba de la tuberculina (PT) positiva. Se diagnosticaron 5 casos secundarios (la mujer, 2 hijas, el padre y un primo del caso índice), se indicaron 13 tratamientos para la infección tuberculosa latente (TILT), 3 para el tratamiento de la infección tuberculosa probable (TIPT).

Seguimiento casos y contactos

Los principales problemas detectados fueron:

- Condiciones socio-económicas precarias. Escala de prioridades.
- Barrera idiomática y cultural.
- Adherencia irregular a los tratamientos y transgresiones con tóxicos (consumo de alcohol, tabaco...).
- Asistencia irregular a los controles programados en el hospital.
- Movilidad geográfica constante que dificultaba la adherencia y el seguimiento.
- Baja percepción de riesgo ante la enfermedad y su prevención.
- Situación administrativa irregular, acceso limitado al sistema sanitario (no disponían de tarjeta sanitaria).
- Entorno socio-familiar complejo.

Intervenciones y actividades

Para llevar a cabo las diferentes intervenciones fue imprescindible la coordinación y colaboración continua, centralizadas por la enfermera gestora de casos, de todos los actores implicados: terapeutas, ACS, equipo médico, de enfermería y trabajadores sociales. A través del trabajo interdisciplinar se desarrollaron las siguientes intervenciones:

- Educación sanitaria, valoración y atención integral continua y adaptada a sus necesidades.
- TDO, seguimiento y valoración clínica diaria en el domicilio de los casos y contactos por los terapeutas de Serveis Clínics.
- Mediación cultural e idiomática.
- Recogida de muestras y realización PT en el domicilio, acompañamiento a las visitas y otros servicios, llamadas

telefónicas para reforzar la adherencia y recordar las visitas y pruebas, flexibilidad en el acceso a la asistencia al centro hospitalario (reprogramación de pruebas y visitas, adaptabilidad de horarios), derivación a otros recursos sociales (ONG y trabajadores sociales).

- Aproximación empática, para establecer una adecuada relación de confianza.
- Comunicación ágil y fluida entre los diferentes actores para el seguimiento y resolución de las incidencias.

Resultados

Desde la ASPB, se realizaron un total de 16 visitas al domicilio (sin tener en cuenta las visitas diarias del TDO), 25 acompañamientos (visitas programadas, servicios sociales, ONGs y planificación familiar), y un total 58 llamadas telefónicas a casos y contactos, durante los 9 meses que duró el seguimiento.

Desde el HUVH, la media de visitas realizadas por caso fue de 9, la de reprogramaciones fue de 7 y la de llamadas telefónicas fue de 18. En los contactos se realizaron una media de 3 visitas por contacto, 3 reprogramaciones y 5 llamadas telefónicas.

De los 24 contactos estudiados: 18 (75%) presentaron PT positiva. Se diagnosticaron 5 (20,8%) nuevos casos secundarios, se indicaron 13 (54,2%) TILT, 3 (12,5%) TIPT. Y hubo 3 (12,5%) contactos, a los que tras completar el estudio, no se les indicó ningún tratamiento.

Todos los casos de TB finalizaron el tratamiento, 7 (53,8%) contactos completaron el TILT, 5 (38,5%) se perdieron durante el seguimiento, 1 (7,7%) contacto lo rechazó y 3 contactos más completaron el TIPT (100%). El total de casos y contactos que finalizaron el tratamiento indicado fue del 71,4% (15 de 21).

En el estudio de contactos laboral se censaron 4 profesionales sanitarios, 3 de ellos completaron el estudio y no se les indicó ningún tratamiento y hubo 1 profesional que no acudió al segundo control.

Discusión

A pesar de que se sigue observando un declive medio anual en la incidencia de tuberculosis del 3,5% en la ciudad de Barcelona⁵, los casos son cada vez más complejos en su manejo, puesto que ocurren generalmente en pacientes inmunodeprimidos, adultos de edad avanzada en población autóctona, población inmigrante o con características socio-económicas desfavorables⁶.

La coordinación entre los diferentes ámbitos asistenciales (hospitalaria, primaria, salud pública, servicios sociales,...) resulta fundamental para abordar los casos de TB en estas circunstancias. La centralización de los procesos favorece el manejo de los casos

complejos, de aquí la necesidad de disponer de un profesional que gestione los casos de tuberculosis. Esta figura recae en enfermeras especializadas y con un profundo conocimiento sobre la enfermedad y su realidad social (enfermeras gestoras de casos y enfermeras de salud pública)⁷. Siguiendo este modelo, se consiguió detectar y controlar el brote, disminuyendo el riesgo de transmisión comunitaria de la enfermedad, optimizando la utilización de recursos hospitalarios y sociales, y probablemente evitando complicaciones derivadas de la enfermedad en los pacientes con tuberculosis activa (especialmente en la población pediátrica).

El TDO, el acompañamiento a las visitas, los recordatorios por vía telefónica, la realización de pruebas en el domicilio (PT, recogida esputos), el soporte ofrecido en otros aspectos no relacionados con la TB (regularización, incentivos de transporte, acceso a ayudas de carácter social, etc.), han demostrado ser herramientas muy efectivas para conseguir unos buenos resultados en el control del brote.

Para resumir, los brotes de tuberculosis se asocian a factores socioeconómicos desfavorables. Una intervención interdisciplinaria centralizada y gestionada por un profesional especializado

(enfermera de casos) mejora el abordaje de los brotes y muy probablemente incrementa la tasa de éxito de la intervención.

Bibliografía

1. Bran CM, Caylá JA, Domínguez A, Camps N, Godoy P, Orcau A, *et al*. Estudio de los brotes de tuberculosis que han generado informes epidemiológicos en Cataluña (1998-2002). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42:260-6.
2. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007;24;4(7):e238
3. Case Management Society of América: Standards of Practice for Case Management. 2009. <http://www.cmsa.org/portals/0/pdf/memberonly/StandardsOfPractice.pdf>
4. Unitats d'atenció a la complexitat clínica als equips de salut. Aplicació del model de gestió de casos a l'atenció primària de Salut. Institut Català de la Salut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Febrer del 2010. https://www.gencat.cat/ics/professionals/pdf/gestio_casos.pdf
5. Caylá & Orcau. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine*. 2011;9:127.
6. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2013. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis. Agència de Salut Pública de Barcelona. http://www.aspb.cat/quefem/docs/Tuberculosis_2013.pdf
7. Royal College of Nursing. Tuberculosis Case Management and Cohort Review: Guidance for Health Professionals. Londres: RCN;2012. https://www.rcn.org.uk/__data/assets/pdf_file/0010/439129/004204.pdf

Economic crisis and communicable diseases in Greece

Takis Panagiotopoulos

National School of Public Health, Athens, Greece

Correspondence :

Takis Panagiotopoulos

E-mail: takis.panagiotopoulos@gmail.com

European countries have experienced several periods of economic crisis and recession in the past century. Often, these have been accompanied by a deterioration of the health status of the population and an increase –among others– of the incidence and mortality of communicable diseases, although the literature findings as a whole are conflicting¹.

The recent economic crisis in Greece has been deep and long-lasting. From 2008 to 2013 the gross domestic product fell by 17%, the unemployment rate rose from 7.8% to 27.5%, and youth unemployment reached 58.3% in 2013².

Selected data on the incidence of and mortality from communicable diseases are presented and discussed to illustrate

Table. Selected health indicators related to communicable diseases, Greece 2004–2013.

Rate per 100,000 population	2004–05	2006–07	2008–09*	2010–11	2012–13
Mortality from infectious diseases	5.8	7.8	10.2	9.0	9.9
Mortality from respiratory diseases	66.7	86.6	94.7	93.0	101.4
Mortality from tuberculosis	0.82	0.80	0.75	0.62	0.77
Notifications of tuberculosis	0.86	0.72	0.67	0.54	0.18
Notifications of HIV/AIDS	4.6	4.9	5.7	7.1	9.5
Notifications of locally acquired malaria	–	–	0.03	0.21	0.10
Notifications of WNV infection†	–	–	–	1.6	1.1

* 2008–09: beginning of economic crisis in Greece.

† WNV: West Nile virus.

Source: Data from the Hellenic Statistical Authority (www.statistics.gr) and the Hellenic Centre for Disease Control and Prevention (www.keelpno.gr), calculations by TP.

different ways the economic crisis can affect the epidemiology of infectious diseases (see table).

Mortality from infectious diseases (ICD-9, two-digit codes: 01–07) and respiratory diseases (ICD-9 codes: 31–32) shows a small increase in recent years; the start of the increase preceded the beginning of the economic crisis (starting around 2004–2005), and although the crisis could be a contributing factor, it does not fully explain the trend observed.

Both mortality from tuberculosis and the incidence of notified cases do not show any change after the advent of the economic crisis. The data need careful interpretation as the completeness of notification data for tuberculosis has been shown to be poor in Greece.

Notifications of HIV/AIDS, locally acquired malaria and West Nile virus infection all show an increase after the beginning of the economic crisis, mainly reflecting the outbreaks which took place in various parts of the country during this period. The emergence of outbreaks and the increase in the incidence of these diseases are probably related to the economic crisis in different ways. The outbreak of HIV/AIDS which took place among intravenous drug users in Athens during 2011–2012 is probably directly related to the limited funds given to preventive activities (opioid substitution treatment, syringe exchange programmes etc.)³. The *P. vivax* malaria outbreak in the district of Laconia (southern Greece) in 2011–2012 is probably only indirectly related to the economic crisis; limited local public health capacity and limited mosquito

control activities were present long before the economic crisis⁴. The West Nile virus infection outbreak which first appeared in the region of Central Macedonia in 2010 and then spread in other parts of the country is probably not related to the economic crisis in any substantial way, but is more connected to the recent emergence of vector-borne diseases in a number of southern European countries⁵.

In conclusions, there is evidence that the economic crisis in Greece had some effect on the epidemiology of communicable diseases, but this effect varies by disease. There is not a single, “universal” pattern of impact of the economic crisis on the burden of disease.

References

1. Suhrcke M, Stuckler D, Suk JE, Desai M, Sene M, McKee M, *et al*. The impact of economic crises on communicable disease transmission and control: A systematic review of the evidence. *Plos One*. 2011; 6(6):e20724. doi: 10.1371.
2. OECD data. Available from: <https://data.oecd.org/>
3. Hellenic Centre for Disease Control and Prevention. Global AIDS Response Progress Report 2014, Greece. Available from: <http://www.keelpno.gr/Portals/>
4. Hellenic Centre for Disease Control and Prevention. Epidemiologic surveillance of malaria in Greece, year 2014 [In Greek]. Available from: <http://www.keelpno.gr/Portals/>
5. ECDC. Annual epidemiological report 2014. Emerging and vector-borne diseases. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/>

XIX Taller Internacional sobre Tuberculosis

Organizado por



Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona
TB Investigation Unit of Barcelona

Entidades participantes

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

+B Agència
de Salut Pública



ciberesp



S **SANDOZ**
a Novartis company

MANREMYC

V Taller de Enfermedades Emergentes

Organizado por



Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona
TB Investigation Unit of Barcelona

Entidades participantes

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

+B Agència
de Salut Pública

ciberesp