

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 22 NÚMERO 1 / 2023 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Violeta Antonio-Arques, Josep Franch-Nadal

Original

Study of the distribution of lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in a prison in Guayaquil, Ecuador

Esteban Garcés, Lizeth Cifuentes, Greta Franco, Natalia Romero-Sandoval, Patricia Jiménez Arias

Original breve

Estudio: "Tuberculosis con resistencia a rifampicina en España, datos preliminares"

José-María García-García, Teresa Rodrigo Sanz, Sofía Samper Blasco, Antonia Sáez Díaz, José Antonio Gullón Blanco, Fernando Alcaide Fernández De Vega, José Antonio Caminero Luna, Grupo de resistencia a rifampicina del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR

Revisión

La invasión silente de las superbacterias: una amenaza global

Laura Soldevila, Lluís Valerio, Sílvia Roure, Xavier Vallès, Andrés Martínez-Arias, Israel López-Muñoz, Olga Pérez-Quílez

Nota de campo

Reclutamiento para el cribado de hepatitis C durante la pandemia del COVID-19: retos y oportunidades

Héctor Martínez-Riveros, Marcos Montoro-Fernandez, Yesika Díaz, Esteve Muntada, Sergio Moreno-Fornés, Pol Romano-deGea, Juan Mena, Rubén Mora, Luis Villegas, Juanse Hernández, Miguel Vázquez, Quim Roqueta, Joan Colom, Jordi Casabona, Cristina Agustí

Sesión del día mundial de la tuberculosis en Barcelona

Resúmenes de ponencias

Normas de publicación



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 Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*

Luis Anibarro. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José Antonio Caminero. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Badalona*

Jordi Casabona. *Badalona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Silvia de San José. *L'Hospitalet de Llobregat*

Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Josep Maria Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Lleida*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*

Constanza Jacques. *Barcelona*

Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*

Daniel López-Codina. *Castelldefels*

Joaquín López-Contreras. *Barcelona*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*

Yolanda Meije. *Barcelona*

Josep Maria Miró. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

Antoni Noguera. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasència. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *L'Hospitalet de Llobregat*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Cristina Prat. *Utrecht (Holanda)*

Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*

Clara Prats. *Castelldefels*

Federico Pulido. *Madrid*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*

Héctor J. Sánchez. *San Cristobal de las Casas (México)*

Antoni Soriano. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*

Lluís Valerio. *Barcelona*

Martí Vall. *Badalona*

SUMARIO

Editorial

Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Tuberculosis and Diabetes: approaching a syndemic

Violeta Antonio-Arques, Josep Franch-Nadal.....4

Original

Study of the distribution of lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in a prison in Guayaquil, Ecuador

Estudio de la distribución de linajes de *Mycobacterium tuberculosis* en una cárcel de Guayaquil, Ecuador

Esteban Garcés, Lizeth Cifuentes, Greta Franco, Natalia Romero-Sandoval, Patricia Jiménez Arias.....7

Original breve

Estudio: “Tuberculosis con resistencia a rifampicina en España, datos preliminares”

Study: “Rifampicin Resistant Tuberculosis in Spain. Preliminary data”

José-María García-García, Teresa Rodrigo Sanz, Sofía Samper Blasco, Antonia Sáez Díaz, José Antonio Gullón Blanco, Fernando Alcaide Fernández De Vega, José Antonio Caminero Luna, Grupo de resistencia a rifampicina del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR.....15

Revisión

La invasión silente de las superbacterias: una amenaza global

The silent spread of superbugs: a global concern

Laura Soldevila, Lluís Valerio, Sílvia Roure, Xavier Vallès, Andrés Martínez-Arias, Israel López-Muñoz, Olga Pérez-Quílez20

Nota de campo

Reclutamiento para el cribado de hepatitis C durante la pandemia del COVID-19: retos y oportunidades

Recruitment for hepatitis C screening during the COVID-19 pandemic: Challenges and opportunities

Héctor Martínez-Riveros, Marcos Montoro-Fernandez, Yesika Díaz, Esteve Muntada, Sergio Moreno-Fornés, Pol Romano-deGea, Juan Mena, Rubén Mora, Luis Villegas, Juanse Hernández, Miguel Vázquez, Quim Roqueta, Joan Colom, Jordi Casabona, Cristina Agustí.....30

Sesión del día mundial de la tuberculosis en Barcelona / World Tuberculosis Day session in Barcelona

Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations35

MESA I: TESIS DOCTORALES PREMIADAS EN LA CONVOCATORIA fuiTB 2022

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

Marta Arch37

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

Sílvia Bruguera Torrella38

MESA II: PROYECTOS EN CURSO

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

Presentación y datos preliminares

José María García-García.....39

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

Maria Vidal, Pablo Soldevilla, Marta Arch, Esther Fuentes, Jorge Díaz, Pere-Joan Cardona.....39

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

Xavier Casas.....41

Updates on the INTENSE-TBM project

Juan Ambrosioni, Eva Ariza, Josep M. Miró, y el grupo INTENSE-TBM.....43

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

El legado artístico de los sanatorios antituberculosos

Miquel Falguera Sacrest.....45

Art against Tuberculosis

Paulina Siniatkina.....46

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

Fco. Javier García Pérez.....47

Normas de publicación.....49

Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Tuberculosis and Diabetes: approaching a syndemic

Violeta Antonio-Arques^{1,2}, Josep Franch-Nadal^{1,3,4}

¹Grup DAP-Cat. Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Barcelona. ²Equipo de Atención Primaria La Ràpita – Alcanar. Gerència d'Atenció Primària Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Tortosa. Tarragona. ³CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁴Centro de Atención Primaria Raval Sud. Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Actualmente, la tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre el control de esta enfermedad, rompiendo la tendencia a la mejora lograda en los años previos. Se calcula que en 2021 la TB causó 1,6 millones de muertes en el mundo¹. Por otra parte, la diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles consideradas por la OMS, y es responsable de 2 millones de muertes anuales².

Ambas entidades se ven claramente influidas por factores sociales, culturales y económicos. Los determinantes sociales de salud son considerados por la OMS como “las condiciones o circunstancias en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen”. Fueron estructurados en 1991 por Whitehead y Dahlgren en: condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales generales. En un siguiente nivel se encontrarían las condiciones de vida y laborales (vivienda, acceso al sistema sanitario, agua potable, empleo, condiciones laborales, educación y alimentación), seguidas por las redes sociales y comunitarias, los estilos de vida individuales y, finalmente, la edad, sexo y factores constitucionales³. Los determinantes sociales explican la mayoría de las desigualdades en salud, y se ven influenciados por la distribución de los recursos y las políticas socioeconómicas.

La relación entre ambas enfermedades es conocida: los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, comparado con los pacientes sin DM⁴. Estudios realizados en diferentes países han demostrado un aumento del riesgo de TB entre 1,9 y 6 veces en pacientes con DM⁵⁻⁷. A nivel fisiopatológico, se considera que la hiperglicemia podría tener un impacto negativo

especialmente sobre la inmunidad celular, alterando la función fagocítica de los macrófagos alveolares⁸. Los pacientes con DM presentan más riesgo de progresión a TB en caso de infección tuberculosa latente (ITL) y formas de TB más graves⁹, con mayor probabilidad de recaída, mayor riesgo de TB multiresistente y mayor mortalidad^{10,11}. Estos riesgos se verían muy probablemente incrementados en pacientes con un peor control metabólico¹².

Las grandes áreas de impacto de la TB a nivel mundial se sitúan en China, Sudeste Asiático e Indostán¹, áreas donde, paralelamente, se prevé también un gran aumento de la prevalencia de DM en los próximos años¹³. A pesar de la existencia de estas zonas consideradas “de alta incidencia” de TB, en los países considerados “de baja incidencia” existen áreas urbanas donde encontramos un elevado número de casos, por ejemplo en distritos de Birmingham, Londres, Bruselas y Barcelona¹⁴. Suelen ser barrios de grandes ciudades donde se concentra población inmigrante que proviene de países de alta incidencia de TB, y donde existen condiciones socioeconómicas desfavorables que pueden contribuir a un mayor riesgo e impacto de la infección: hacinamiento, abuso de alcohol y otras drogas, bajo nivel económico, prisión y sinhogarismo. La TB ha sido extensamente relacionada con la pobreza.

Sabemos que los factores sociales, económicos y estructurales influyen también en el riesgo de DM tipo 2 (DM2) y en su manejo¹⁵. En gran parte, el estatus socioeconómico determina el acceso a elementos imprescindibles en la prevención y control de la DM2: actividad física, alimentación saludable, acceso a los servicios sanitarios, nivel de estudios y las condiciones laborales¹⁵. Por otra parte, existen ciertos grupos étnicos en los que se ha

demostrado un mayor riesgo de DM. En un metaanálisis realizado sobre estudios en minorías étnicas residentes en Europa, donde se comparaba la prevalencia de DM2 con la población autóctona, se objetivó que los pacientes originarios del sureste de Asia (en especial Bangladesh, Pakistán y la India) presentaban una *odds ratio* (OR) 3,7, seguidos por Oriente Medio y norte de África (OR 2,7), África Subsahariana (OR 2,6) y Pacífico este (OR 2,3)¹⁶.

Enfermedades sindémicas

En la década de los 90, basándose en las tres epidemias que golpeaban fuertemente a la población de algunos barrios de grandes ciudades de Estados Unidos: el SIDA, la violencia y las drogas, y la evidente relación entre ellas, Singer acuñó el término “sindemia”. Este término hace referencia al conjunto de problemas de salud estrechamente relacionados entre sí, que se potencian mutuamente, que afectan significativamente a la salud de la población y que tienen lugar en un contexto socioeconómico que favorece la existencia conjunta de estas patologías¹⁷. Más allá del actuar como comorbilidades, interactuando negativamente entre ellas, las enfermedades sindémicas emperoran por la inequidad¹⁸. Podemos considerar la TB y la DM como una sindemia. Como ya se ha referido, los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de TB y de presentar una infección más complicada, y ambas enfermedades se ven agravadas por los condicionantes socioeconómicos.

El ejemplo de Ciutat Vella

Ciutat Vella es un distrito céntrico de Barcelona y el que presenta los niveles socioeconómicos más bajos de la ciudad. En el 2019, los datos de la *Agència de Salut Pública de Barcelona* mostraban que era el distrito con mayor tasa de mortalidad, con mayor mortalidad prematura y con menor esperanza de vida. Según datos del Ayuntamiento, en 2022 el 51,8% de la población de esta zona era extranjera, y las nacionalidades más frecuentes eran Pakistán, Italia, Filipinas, Bangladesh y Marruecos, por este orden.

Por lo tanto, *Ciutat Vella* es un ejemplo de barrio de gran ciudad donde coinciden múltiples factores de riesgo relacionados con un bajo nivel socioeconómico para desarrollar tanto DM como TB. Además, los países de origen de la mayoría de población de la zona, muchos considerados de “alta incidencia”, hacen que este distrito presente una incidencia de TB que triplica el cómputo global de Barcelona. Según el informe de la *Agència de Salut Pública* de 2018, se detectaron 15 casos por 100.000 habitantes/año en Barcelona, mientras que en *Ciutat Vella* fueron 45 casos por 100.000 habitantes/año. Los informes de la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* de 2018 estiman la

prevalencia registrada de DM en esta zona en cifras alrededor del 11%, similar al global de Cataluña (10,4%).

Ante estos datos, se abrió una línea de investigación en relación a la DM y su grado de control metabólico y la presencia de TB en un distrito de estas características socioeconómicas y con una presencia importante de grupos étnicos con más riesgo de DM. Los datos analizados se obtuvieron de las historias clínicas de Atención Primaria, junto con el registro del programa de TB de Barcelona de la Agencia de Salud Pública, durante el periodo de tiempo comprendido entre 2007 y 2016, alargando el seguimiento de los pacientes hasta 2018. Se incluyeron tanto los pacientes ya diagnosticados de DM previamente al inicio del estudio, como aquellos que fueron debutando a lo largo del periodo de estudio. El objetivo fue conocer la incidencia de TB entre los pacientes con DM según su grado de control y la relación epidemiológica entre ambas entidades. Para ello, se compararon dos cohortes (pacientes con DM y pacientes sin DM) de 8.004 individuos en cada una.

En este estudio, la incidencia de TB fue de 69,9/100.000 habitantes-año en pacientes con DM, y de 40,9/100.000 habitantes-año en pacientes sin DM. Por lo tanto, los pacientes con DM mostraron un riesgo 1,90 veces mayor de TB (IC 95%: 1,18–3,07). Después de ajustar por país de origen, enfermedad renal crónica, número de citas médicas, índice de masa corporal, alcoholismo y tabaquismo, el riesgo se mantuvo superior en pacientes con DM: 1,66 (IC95% 0,99–2,77). El origen indostaní y el abuso de alcohol se comportaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de TB¹⁹.

Por otra parte, se analizó la cohorte de pacientes con DM, de los cuales 84 desarrollaron una TB activa. Para valorar el papel del control glucémico, se estimó el riesgo de TB entre los pacientes con diferentes puntos de corte de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 7,5%, 8% y 9%. El riesgo de TB aumentó a medida que aumentaba el nivel HbA1c, siendo los riesgos relativos ajustados de 1,80 (IC 95% 0,60–5,42) para HbA1c de 7,5%, 2,06 (IC 95% 0,67–6,32) para HbA1c de 8% y 2,82 (IC 95% 0,88–9,06) para HbA1c de 9%²⁰.

En conclusión, en un distrito de alta incidencia de TB como *Ciutat Vella*, los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, especialmente los de peor control metabólico. Estos resultados sugieren que debería valorarse la instauración de cribados de TB en pacientes con DM, para obtener un diagnóstico más precoz, evitar complicaciones y reducir el impacto de la TB en este grupo. La prevención de la DM y el buen manejo de los pacientes ya diagnosticados podrían evitar también el desarrollo de nuevos casos de TB. Además de las medidas preventivas y sanitarias, resulta imprescindible para el abordaje

de esta sindemia implementar mejoras: socioeconómicas, de las condiciones de vivienda, de trabajo y de acceso al sistema sanitario. En definitiva, para el manejo de ambas enfermedades es imprescindible instaurar políticas de salud pública que velen por reducir las desigualdades en salud.

Bibliografía

1. WHO report. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
2. WHO. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Dahlgren G, Whitehead M. *Policies and strategies to promote social equity in health*. Stockholm; 1991.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
5. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(12):1486–94.
6. Kamper-Jørgensen Z, Carstensen B, Norredam M, Bygbjerg IC, Andersen PH, Jørgensen ME. Diabetes-related tuberculosis in Denmark: Effect of ethnicity, diabetes duration and year of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1169–75.
7. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia MDL, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1584–90.
8. Martinez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669–77.
9. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780–8.
10. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2019 Jul 1;23(7):783–96. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2016-208064.93>
11. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):81. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
12. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2022 Nov 20];65(12):2060–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/2060/4558630>
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. 2021. 1–150 p. Available from: www.diabetesatlas.org
14. de Vries G, Aldridge RW, Caylã JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):1–8.
15. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2023 Jan 20];20(1):1–13. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0463-3>
16. Meeks KAC, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJAJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):327–40.
17. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inq Creat Sociol*. 1996;24:99–110.
18. Lancet T. Syndemics: health in context. *Lancet* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 12];389:881. Available from: www.thelancet.com
19. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front public Heal* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Jun 25];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677764/>
20. Antonio-Arques V, Caylã JA, Real J, Moreno-Martinez A, Orcau À, Mauricio D, et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city. *Front Public Heal* [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2022 Nov 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1017024/full>

Study of the distribution of lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in a prison in Guayaquil, Ecuador

Esteban Garcés¹, Lizeth Cifuentes², Greta Franco³, Natalia Romero-Sandoval^{2,4}, Patricia Jiménez Arias^{1,4}

¹Grupo de Investigación en Sanidad Animal y Humana (GISAH). Departamento de Ciencias de la Vida y de la Agricultura. Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE. Sangolquí. Pichincha. Ecuador. ²School of Medicine. Universidad Internacional del Ecuador. Quito. Ecuador. ³Instituto de Investigaciones Leopoldo Izquieta Perez. Guayaquil. Ecuador. ⁴GRAAL- Ecuador Research Network.

Summary

The lineages of *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of tuberculosis, a highly contagious infectious disease in Ecuador, have not been determined in prison conditions. Therefore, the purpose of this study is to establish for the first time the lineages prevalent in a prison population in Guayaquil, Ecuador. 36 clinical isolates obtained from Persons Deprived of Liberty (PDL) at the Male Social Rehabilitation Center No. 1 in Guayaquil during 2016 were analyzed. The clinical isolates belong to the collection of the Mycobacteria Reference Laboratory of the National Institute of Public Health Research (INSPI) of Guayaquil. The genotypes for each isolate were determined by MIRU-VNTR (15 loci), performing individual PCR. The highest prevalence 97.2% (35/36) corresponds to the Euro-American lineage 4 made up of sub-lineages: LAM (58.2%), Haarlem (16.7%), Ghana (16.7%) and S (5.6%); while the 2 East Asian lineages represented 2.8% (1/36) corresponding to the Beijing sub-lineage. A high prevalence of the Euro-American lineage 4 is observed, mainly the LAM sub-lineage with the presence of MDR-TB. Being a confinement environment, it is vital to improve the diagnosis, treatment, and epidemiological surveillance strategies along with genotypic ones.

Key words:

Tuberculosis. Mycobacterial interspersed repetitive units. Genotyping. Lineages. Surveillance. MDR-TB.

Estudio de la distribución de linajes de *Mycobacterium tuberculosis* en una cárcel de Guayaquil, Ecuador

Resumen

Los linajes de la tuberculosis, una enfermedad infectocontagiosa altamente prevalente en Ecuador no ha sido determinada. El propósito de este estudio es establecer los linajes prevalentes en la cárcel de hombres de la ciudad de Guayaquil, Ecuador. Se analizaron 36 aislados clínicos obtenidos de personas privadas de libertad del Centro de Rehabilitación Social Varones No. 1 de Guayaquil durante el 2016. Los aislados clínicos pertenecen a la colección del Laboratorio de Referencia de Micobacterias del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública e Investigación (INSPI) de Guayaquil. Los genotipos para cada aislado se determinaron mediante MIRU-VNTR (15 loci), realizando PCR individuales. La prevalencia más alta 97,2% (35/36) corresponde al linaje 4 euroamericano integrado por los sub-linajes: LAM (58,2%), Haarlem (16,7%), Ghana (16,7%) y S (5,6%); mientras que el linaje 2 East Asian representó el 2,8% (1/36) correspondiente al sub-linaje Beijing. Se observa una alta prevalencia del linaje 4 euroamericano principalmente el sub-linaje LAM con presencia de MDR-TB. Al ser un ambiente de confinamiento es vital mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica junto con genotípica.

Palabras clave:

Tuberculosis. Unidades repetitivas intercaladas de micobacterias. Genotipificación. Linajes. Vigilancia.

Introduction

Tuberculosis (TB) is an infectious contagious disease, considered among the top 10 causes of death worldwide and the main one due to a single infectious agent *Mycobacterium tuberculosis*. The risk of infection depends on both, endogenous factors of the bacteria and exogenous factors¹. However, the probability that an infected person will develop the disease is determined by the state of general health, nutritional, and immunocompetence². Besides, multi-drug resistant TB is a health threat and a challenge because of the need for more toxic and expensive drugs³.

In 2020, 1.5 million people died from TB, including 214,000 among persons living with HIV and an estimated 10 million developed the disease⁴. The World Health Organization (WHO) estimated 282,000 new and recurring cases of TB in the Region of the Americas in 2017, 3% of the global burden of TB (10 million cases), and an incidence rate of 28 per 100,000. population. In the Americas, the highest incidence rate was observed in the Caribbean (61.2 per 100,000 inhabitants), followed by South America (46.2), Central America and Mexico (25.9), and North America (3.3)⁵.

In Ecuador, the data shown for 2018 reflected that TB caused 460 deaths in HIV negative people and 210 deaths in HIV positive people. The prevalence of pulmonary TB is approximately 60 cases per 100,000 people. In this year 7,200 people developed the disease and there was an incidence rate of 44 per 100,000 inhabitants⁶.

In persons deprived of liberty (PDL) the incidence of TB is higher, reaching up to 100 times compared to the general population. The main factors contributing to this situation are overcrowded conditions in cells, poor ventilation, limited access to health care, socio-economic level of PDLs, low-level education, and little information about TB⁷. Additional factors are alcohol and other substance addictions, as well as comorbidities such as hepatitis or HIV infection⁸. Increased incidence of TB is directly associated with the frequency of previous arrests and the length of incarceration⁹. According to the Pan American Health Organization (PAHO) in Ecuador, in the period 2016-2017, a TB incidence rate was reported in prisons of 1,674 per 100,000 inhabitants and a relative risk of TB in PDL of 50.7%, being the second-highest value registered in the region and surpassed only by El Salvador (99.0%)⁵. TB is not an inevitable consequence of incarceration and can be controlled through programs based on WHO's proposed global TB management strategy.

Molecular epidemiology is a very useful tool to improve the understanding of the biology of pathogenic bacteria, virulence, and transmissibility. Genotyping is a method used to trace spe-

cific isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in a community and study the genetic diversity and transmission dynamics of the disease¹⁰. Philip Supply in 2005 proposed a genotyping system based on variable-number tandem repeats (VNTRs) of mycobacterial interspersed repetitive units (MIRU), these are microsatellites, with a size between 40 and 100 bp in size and are present in the species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex¹¹. MIRU-15 is a fast and efficient technique in the discrimination and allocation of epidemiological clusters of *M. tuberculosis* isolates. It is a reliable method for the evaluation of epidemiological and phylogenetic studies, which is why it is considered as the gold standard for genotyping¹².

The MTBC lineages have a high phylogeographical population structure, with some lineages and sublineages existing globally and others exhibiting strong geographical restriction, leading to the conclusion that the strain types are uniquely suited to distinct human populations¹³. Consequently, there are seven *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) lineages that are dispersed globally and classified as either modern or ancestral. Lineage 1 (Indo-Oceanic), Lineage 2 (East Asia), Lineage 3 (India-East Asia), Lineage 4 (Euro-American), Lineage 5 (West African 1), Lineage 6 (West African 2) and Lineage 7 (Ethiopia). The most significant sublineages are as follows: lineage 1, MANU and EAI; lineage 2, Beijing; lineage 3, Central Asian (CAS) and Delhi; lineage 4, Haarlem (H), Latin American Mediterranean (LAM), T, X, S, Ghana, URAL, TUR, Uganda, and H37Rv; and lineage 6, AFRI and West African^{14,15}.

The objective of this study was to identify and report for the first time the lineages and sub-lineages of *M. tuberculosis* circulating within a microenvironment such as the men's prison in the city of Guayaquil, Ecuador.

Material and method

Clinical isolates

Thirty-six clinical isolates belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex obtained from PDLs at the Male Social Rehabilitation Center No. 1 in Guayaquil were analyzed during 2016. The clinical isolates belong to the collection of the Reference Laboratory of Mycobacteria of the National Research Institute in Public Health and Research (INSPI) of Guayaquil. The reference strain *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv was used as a control.

Extraction of DNA

M. tuberculosis isolates were resuspended in Tris HCl-EDTA and heat-inactivated at 80°C for 20 minutes, followed by DNA puri-

fication and precipitation according to the phenol-chloroform standardized protocol¹⁶.

MIRU-VNTR technique

The genotypes for each isolate were determined after combining the results of the 15 loci in the following sequence: 580 (MIRU4), 2996 (MIRU26), 802 (MIRU40), 960 (MIRU10), 1644 (MIRU16), 3192 (MIRU31), 424 (Mtub04), 577 (ETRC), 2165 (ETRA), 2401 (Mtub30), 3690 (Mtub39), 4156 (QUB4156), 2163b (QUB11b), 1995 (Mtub21), and 4052 (QUB26)¹² performing individual PCR for each loci, the amplified fragments were analyzed using 2% agarose gels and Image Lab software was used to evaluate the amplicon sizes automatically (Bio-Rad, USA). Allelic allocation was performed according to the proposed methodology¹⁷. The H37Rv strain was used to validate the results for a specific locus by comparing them to the allele number assigned to that locus.

Genotyping data analysis

On the MIRU-VNTRplus platform (<http://www.miru-vntrplus.org/>), phylogenetic analysis of clinical isolates and lineage assignment to each isolate were performed by comparing the miru-types obtained from the isolates under study with the available database. In order to generate a phylogenetic tree of unordered pairs of arithmetic means (UPGMA Tree) and clonal complexes with a minimum spanning tree (MSTree), the maximum MIRU-VNTR locus difference within a clonal complex was set to 2^{18,19}.

Beijing Lineage Identification by Allele-Specific PCR (ASO-PCR)

The identification of a Beijing lineage isolate via comparative analysis on the MIRU-VNTR plus platform was confirmed by the identification of the Beijing lineage-specific SNP via Allele-Specific PCR (ASO-PCR). The SNPs C114A (Rv0102) and C2565T (Rv2839) were used to confirm whether an isolate belonged to the Beijing or Non-Beijing lineage²⁰.

Results

The isolates belong to young PDL with an average age of 33 years, 38.89% of the cases correspond to an age range between 18 and 30 years. Thirty isolates out of thirty-six (83.33%) are new cases of TB, 5.56% (2/36) relapses and 11.11% (4/36) correspond to PDL who were in treatment at the time of taking of samples.

Regarding drug sensitivity profiles, 19.44% (7/36) presented resistance to isoniazid, 8.33% (3/36) resistant to streptomycin, 5.56% (2/36) multidrug-resistant (MDR-TB), 5.56% (2/36) are

polyresistant isolates to isoniazid and streptomycin simultaneously and 61.11% (22/36) are sensitive to drugs. There are three PDLs co-infected with HIV, of which one strain is MDR-TB.

Analysis of genotypes on the www.miru-vntrplus.org platform identified 5 sub-lineages: LAM 58.2% (21/36), Ghana 16.7% (6/36), Haarlem 16.7% (6/36), S 5.6% (2/36) and Beijing 2.8% (1/36) (Figure 1). The Beijing sub-lineage was confirmed by allele-specific oligonucleotide PCR (ASO-PCR) and has no drug resistance.

One hundred percentage (7/7) of the isoniazid-resistant isolates were associated with LAM sub-lineage. The streptomycin-resistant strains are distributed in the sub-lineage Ghana 66.67% (2/3) and LAM 33.33% (1/3). The Haarlem and S sub-lineages include polyresistant strains combined with isoniazid and streptomycin with one case for each. The 2 TB-MDR isolates are located in the Haarlem and LAM sub-lineages respectively. The strains of people coinfecting with HIV were associated with the LAM sub-lineage 66.67% (2/3) and Ghana 33.33% (1/3). Three cases of two strains were identified sharing an identical miru-type, two in the LAM sub-lineage, and one in the Ghana sub-lineage.

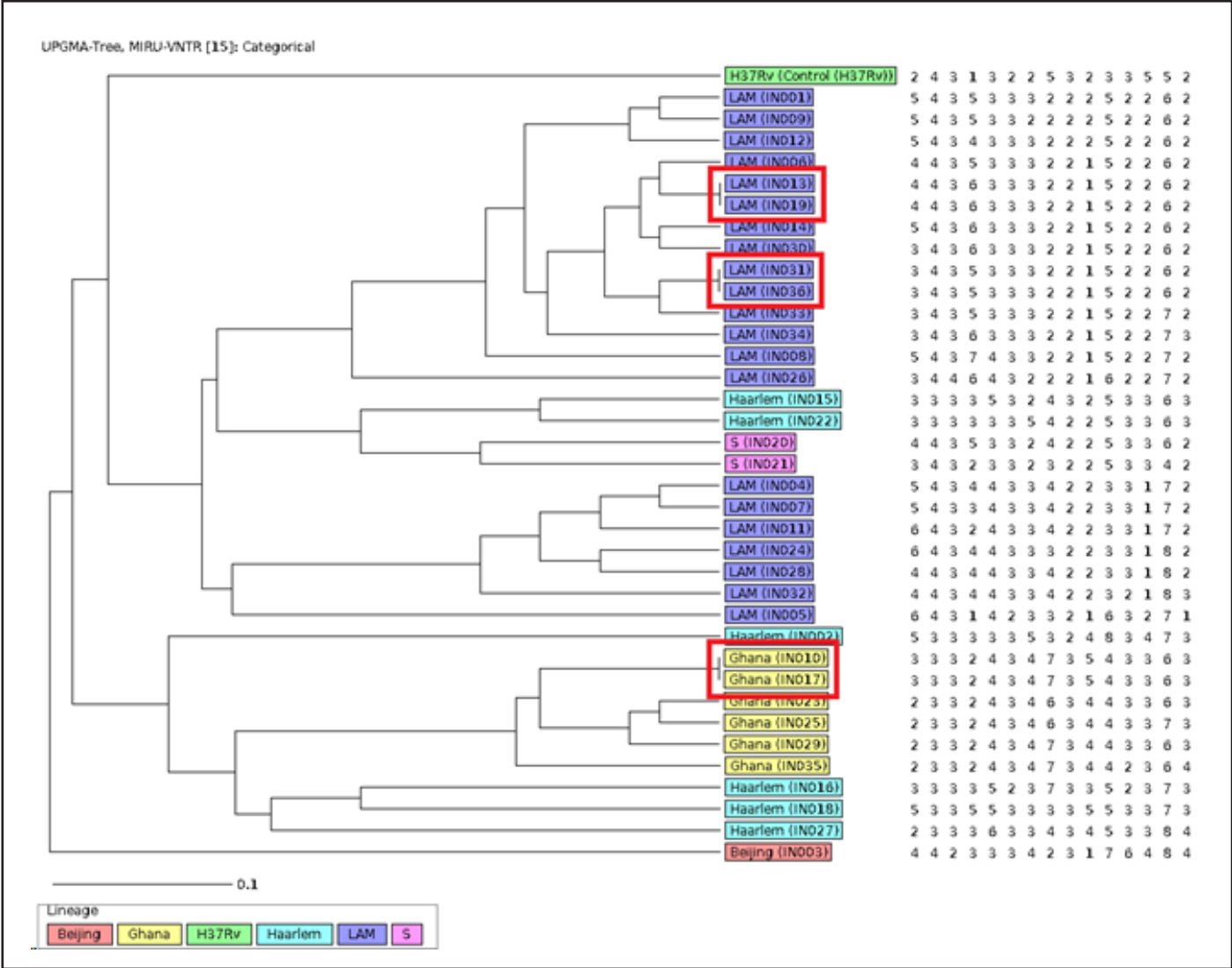
In the molecular analysis of clustering through www.miru-vntrplus.org, 24 isolates (66.67%) were organized in 3 clonal complexes (CC1, CC2, and CC3) with 12 isolates for CC1 and 6 isolates for clonal complexes CC2 and CC3 respectively, and 12 (33.33%) nonclustered isolates named as orphan isolates. CC1 and CC2 clustered the isolates corresponding to the LAM lineage, which is the predominant lineage found in the study and, presumably, the most transmissible in the prison setting. CC3 clustered the Ghana lineage isolates, which are more dispersed due to phylogeographic differences. In addition, 12 isolates were discovered that did not belong to any clonal complex and were therefore deemed singletons. These are believed to be infections outside of prison or reactivations of the disease (Figure 2).

Discussion

This is the first MTB genotyping study carried out in a prison (Male Social Rehabilitation Center No. 1 in Guayaquil) in Ecuador with the aim to identify the prevalent lineages and sub-lineages, drug resistance patterns, and know the transmission dynamics of the disease inside the prison.

Thirty-six clinical isolates were characterized by molecular methods using the 15 loci MIRU-VNTR technique and the highest prevalence 97.2% (35/36) corresponds to the lineage 4, Euro-American, made up of sub-lineages: LAM (58.2%), Haarlem (16.7%), Ghana (16.7%) and S (5.6%); while the lineage 2, East Asian, representing 2.8% (1/36) corresponding to the Beijing sub-lineage. Studies carried out in other Latin American countries

Figure 1. UPGMA phylogenetic tree of 36 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from the Male Social Rehabilitation Center No. 1 in Guayaquil based on 15 loci MIRU-VNTR. The red boxes indicate the strains that have the same mirutype.



such as Brazil, Venezuela and Peru have reported high prevalence for the LAM and Haarlem sub-lineages²¹⁻²³ as well. In Ecuador, studies carried out on samples from hospitals report prevalence of 92%, 33.7% and 17.1% for the LAM sub-lineage 17.1%^{24,25}, this means that both within and outside of the prison, the circulating sub-lineages with the highest prevalence are LAM and Haarlem. It is important to mention that MDR-TB isolates are found within these prevalent sub-lineages.

Rueda VG²⁰. and Grandjean *et al.*²² reported that the LAM sub-lineage presents a high percentage of resistance to one or more first-line antibiotics used for the treatment and prevention of TB; these authors suggest that *M. tuberculosis* strains belonging to this sub-lineage could have compensatory mutations against

resistance-giving mutations, which would allow them greater adaptation and replication ability while developing resistance to antibiotics²⁶. Zurita *et al.* reported that the LAM sub-lineage presented a greater number of cases of resistance to isoniazid, this coincides with what is reported in this study²⁵.

Research carried out in 2016 by Reis *et al.*⁷ in Brazil, showed a rate of isolates mono resistant to isoniazid similar to our study, which suggests the problems associated with the use of this drug. These findings show that the resistance acquired by LAM may be related to difficulties in the management of TB, abandonment of treatment, and lack of epidemiological surveillance.

In different studies, it has been documented the great virulence and the antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* stra-

ins belonging to the Beijing sub-lineage^{27,28}. However, there are cases where it is sensitive to all antibiotics used for TB treatment like the one we present in this study²⁹. Liu *et al.*²⁶ mention that the difference in the results obtained regarding antibiotic resistance for this sub-lineage is related to the variety of Beijing genotypes and the percentage of modern and ancient genotypes of lineage 2. The resistance or sensitivity of the Beijing lineage could be linked to the variation in the treatment regimens, compliance with the protocols, and the variable quality of the drugs used³¹.

It is important to mention that MIRU-VNTR, which is considered the gold standard for genotyping, is a reliable method for assessing epidemiological and phylogenetic studies, however techniques using next-generation sequencing, such as whole-genome sequencing (WGS), have recently been gaining importance because they provide the most comprehensive source of information on the genome content of a given clinical isolate. However, MIRU-VNTR remains a valuable method for *M. tuberculosis* genotyping, particularly in low-income countries, as WGS requires adequate bioinformatic support and specialised expertise, and is expensive^{32,33}.

Molecular genotyping is a very useful tool when studying epidemic events and the transmission dynamics of the disease; In this study, it allowed us to identify 3 cases with an epidemiological link due to having an identical mirutype. Regarding the drug sensitivity patterns of these epidemiological links, we found that of isolates 10 and 17, isolate 10 presented resistances to streptomycin, while isolate 17 was sensitive to said antibiotic; isolates 13 and 19 they share the same susceptibility test profile and in isolates 31 and 36, isolate 36 presents resistance to isoniazid, while isolate 31 is sensitive to this antibiotic. The 6 isolates mentioned correspond to new cases of TB.

Puerto *et al.*²³ mention that by characterizing the clinical isolates, it is possible to identify cases of people who share a *Mycobacterium tuberculosis* strain with an identical genotype, which is highly associated with the same transmission route, although the link may be indirect, whereas Kato-Maeda *et al.*¹⁰ propose that isolates nonclustered or unique genotypes are considered the product of reactivation of latent infection, presumably acquired outside the prison population. In our case, the isolates with an epidemiological link due to sharing the same genotype are clustered into clonal complexes 1 and 3, which makes us think that the contagion could have occurred within the prison facilities. Nonclustered isolates considered "singletons" correspond to cases of reactivation of the disease (Figure 2).

Regarding coinfection with HIV, in this study, the existence of one case of MDR-TB coinfection with HIV is reported. The PAHO mentions that the presence of this coinfection represents an

important challenge in the prevention, diagnosis, and treatment of both diseases. Firstly, because of the progression from HIV to AIDS in presence TB and, with it, possible death. And for the promotion of clinical evolution of the disease in people infected with *Mycobacterium tuberculosis* with a high rate of recurrence, extrapulmonary forms, and mortality due to a decrease in CD4 lymphocytes counts from HIV⁵.

It is estimated that TB patients coinfecting with HIV are 67% more likely to develop monoresistant, polyresistant, multidrug-resistant, and extremely resistant TB compared to people with TB who are not HIV positive³⁴. Is important to highlight that this clinical isolate belongs to an MDR-TB prisoner coinfecting with HIV, it is a new case and may be due to infection within the facilities of the social rehabilitation center.

Droznin J, *et al.*²⁸ mention that, although MDR-TB can arise when patients do not complete a full course of anti-tuberculosis drugs, it can be transmitted from person to person through infected droplets in the air even to those who have never taken anti-tuberculosis medicines or been in contact with another person with TB. This makes MDR-TB a particular concern in crowded and closed areas, such as prisons. Different studies show high mortality among HIV-infected MDR-TB patients compared to uninfected ones and alarming mortality among HIV-infected and XDR-TB patients that occurs within a few weeks after diagnosis³⁶.

Of the total of the cases analyzed in this study, 83.33% are primary infections. One could think that the PDLs were infected with the *Mycobacterium tuberculosis* and developed the disease within the facilities of the prison, also, 5.56% of the cases correspond to relapses in the disease, this reflects the problems that exist with the management of TB and the deficiencies in the treatment of the disease.

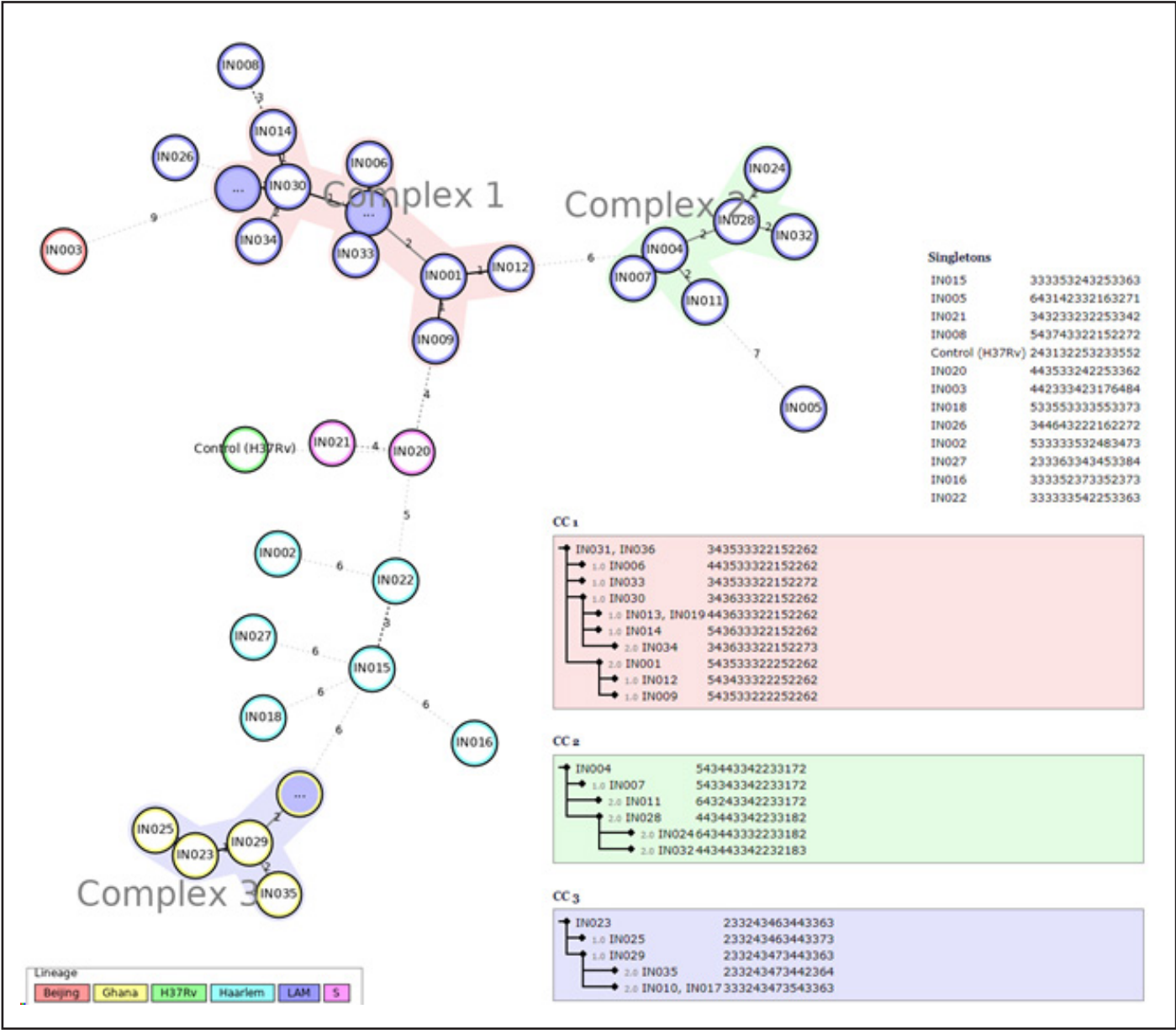
As stated by Reis *et al.*⁷, the control of TB in prisons is a priority and includes the active search for respiratory symptoms, timely diagnosis, and treatment under the Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) strategy.

The limitations of this study were the reduced number of clinical isolates and the difficulty of access to the clinical information of the PDL and their history of admission or re-entry to prison.

Conclusions

It is the first genotyping study carried out in a prison in Ecuador in which a high prevalence of the Euro-American lineage 4, mainly the LAM sub-lineage, is observed. The presence of MDR-TB clinical isolates in a confined environment is a concern and obliges health authorities to strengthen active search strategies, timely diagnosis, treatment under the DOTS strategy, and epide-

Figure 2. Minimal expansion tree, clonal complexes and singletons clinical isolates of 36 *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Male Social Rehabilitation Center No. 1 in Guayaquil based on 15 loci MIRU-VNTR.



miological surveillance using molecular tools in all the country's prisons. Such as the one described above, this study gives us more information on the transmission dynamics of TB and allows us to make timely decisions.

Author contribution

Sandoval-Romero N, Jimenez A: Study conceptualization and design, data interpretation, manuscript writing/editing. Cifuentes L, Garcés E: data analysis and manuscript writing/editing. Garcés E and Jiménez P: laboratory work development. Greta F: critical

review of dataset and samples. All authors critically reviewed the manuscript.

Funding support

This study was supported by a grant from UIDE (EDM-INV-04-18)

Conflict of interest

The authors do not declare a conflict of interest.

Bibliography

- World Health Organization. Tuberculosis control in prisons. A manual for programme managers. World Health Organization; 2001.
- Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(7):a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871.
- Samuel JP, Sood A, Campbell JR, Khan FA, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:4980. doi: 10.1038/s41598-018-23344-z.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. 2021. Geneva: World Health Organization. 2021.
- Pan American Health Organization. *Tuberculosis in the Americas 2018*. 2018.
- World Health Organization. *Perfil de Tuberculosis Ecuador*. WHO HQ Reports Ed., 1. World Health Organization; 2018b.
- Reis AJ, David SM, Nunes LD, Valim AR, Possuelo LG. Recent transmission of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a prison population in southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(4):286-9. doi: 10.1590/S1806-37562016000000023.
- Brzezińska S, Zabost A, Kozińska M, Janicka-Sobierajska G, Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E. Molecular analysis of strains from tuberculosis patients in Polish prisons in 2004–2008. Initial analysis of the project. *Advances in Respiratory Medicine*. 2012;80(3):209-13.
- Urrego J, Ko AI, Carbone AD, Paião DS, Sgarbi RV, Yeckel CW, et al. The impact of ventilation and early diagnosis on tuberculosis transmission in Brazilian prisons. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;93(4):739-46. doi: 10.4269/ajtmh.15-0166.
- Kato-Maeda M, Metcalfe JZ, Flores L. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*: application in epidemiologic studies. *Future microbiology*. 2011;6(2):203-16. doi: 10.2217/fmb.10.165.
- Supply P, Magdalena J, Himpens S, Loch C. Identification of novel intergenic repetitive units in a mycobacterial two-component system operon. *Molecular microbiology*. 1997;26(5):991-1003. doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.6361999.x.
- Alonso-Rodríguez N, Martínez-Lirola M, Herránz M, Sanchez-Benitez M, Barroso P, Bouza E, et al. Evaluation of the new advanced 15-loci MIRU-VNTR genotyping tool in *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology studies. *BMC microbiology*. 2008;8(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2180-8-34.
- Gagneux, Sebastien. Ecology and Evolution of *Mycobacterium Tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(4):202–13.
- Salvato RS, Schiefelbein S, Barcellos RB, Praetzel BM, Anusca IS, Esteves LS, et al. Molecular Characterisation of Multidrug-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis* Isolates from a High-Burden Tuberculosis State in Brazil. *Epidemiology and Infection*. 2019;147. doi: 10.1017/S0950268819001006.
- Augusto CJ, Carvalho WDS, Almeida IN, Figueiredo LJA, Dantas NGT, Suffys PN, et al. Comparative Study of RFLP-IS6110 and MIRU-VNTR from *Mycobacterium Tuberculosis* Isolated in the State of Minas Gerais, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(3):641–46. doi: 10.1016/j.bjm.2017.04.015.
- Arias AP, Lahiguera MJ, Salvador RB, Cardona CG, Silva MG, Vallejo MJ, et al. Estudio comparativo de la diversidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* complex mediante análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados y número variable de repeticiones en tándem de unidades repetitivas interespariadas de micobact. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas: REMCB*. 2018;39(1):63-71.
- Supply P. Multilocus variable number tandem repeat genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*. *Technical Guide*. 2005;6:1-74.
- Allix-Béguec C, Harmsen D, Weniger T, Supply P, Niemann S. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(8):2692-9. doi: 10.1128/JCM.00540-08.
- Weniger T, Krawczyk J, Supply P, Niemann S, Harmsen D. MIRU-VNTR plus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *Nucleic acids research*. 2010;38(suppl_2):W326-31. doi: 10.1093/nar/gkq351.
- Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, Comas I, Bouza E, García-de-Viedma D. Fast and Low-Cost Decentralized Surveillance of Transmission of Tuberculosis Based on Strain-Specific PCRs Tailored from Whole Genome Sequencing Data: A Pilot Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(3):249.e1-249.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.003.
- Miranda SS, Carvalho WD, Suffys PN, Kritski AL, Oliveira M, Zarate N, et al. Spoligotyping of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the state of Minas Gerais, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106(3):267-73. doi: 10.1590/s0074-02762011000300003.
- Abadía E, Sequera M, Ortega D, Méndez MV, Escalona A, Da Mata O, et al. *Mycobacterium tuberculosis* ecology in Venezuela: epidemiologic correlates of common spoligotypes and a large clonal cluster defined by MIRU-VNTR-24. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):122. doi: 10.1186/1471-2334-9-122.
- Sheen P, Couvin D, Grandjean L, Zimic M, Dominguez M, Luna G, et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru and exploration of phylogenetic associations with drug resistance. *PLoS one*. 2013;8(6):e65873. doi: 10.1371/journal.pone.0065873.
- Rueda Toapanta VG. Genotipificación y determinación de resistencias a rifampicina e isoniazida, de un banco de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes del hospital de especialidades "Eugenio Espejo", preservados en el Instituto de investigación en Salud Pública y Zoonosis-CIZ (Bachelor's thesis, Quito: UCE). Accessible from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/17608>
- Zurita J, Espinel N, Barba P, Ortega-Paredes D, Zurita-Salinas C, Rojas Y, et al. Genetic diversity and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019;23(2):166-73. doi: 10.5588/ijtld.18.0095.
- Grandjean L, Iwamoto T, Lithgow A, Gilman RH, Arikawa K, Nakanishi N, et al. The Association between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and drug resistance in Peru. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126271. doi: 10.1371/journal.pone.0126271.
- Puerto G, Erazo L, Wintaco M, Castro C, Ribón W, Guerrero MI. *Mycobacterium tuberculosis* genotypes determined by spoligotyping to be circulating in Colombia between 1999 and 2012 and their possible associations with transmission and susceptibility to

- first-line drugs. *PLoS one*. 2015;10(6):e0124308. doi: 10.1371/journal.pone.0124308.
28. Jiménez P, Calvopiña K, Herrera D, Rojas C, Pérez-Lago L, Grijalva M, *et al.* Identification of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage in Ecuador. *Biomedica*. 2017;37(2):233-237. doi: 10.7705/biomedica.v37i3.3450.
29. Garzon-Chavez D, Garcia-Bereguian MA, Mora-Pinargote C, Granda-Pardo JC, Leon-Benitez M, Franco-Sotomayor G, *et al.* Population structure and genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Ecuador. *Sci Rep*. 2020;10(1):6237. doi: 10.1038/s41598-020-62824-z.
30. Liu Y, Wang H, Cui T, Zhou X, Jia Y, Zhang H, *et al.* NapM, a new nucleoid-associated protein, broadly regulates gene expression and affects mycobacterial resistance to anti-tuberculosis drugs. *Mol Microbiol*. 2016;101(1):167-81. doi: 10.1111/mmi.13383.
31. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):103-11. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70330-5.
32. Satta G, Lipman M, Smith GP, Arnold C, Kon OM, McHugh TD. "Mycobacterium Tuberculosis and Whole-Genome Sequencing: How Close Are We to Unleashing Its Full Potential? *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(6):604–9.
33. Wyllie DH, Davidson JA, Grace Smith E, Rathod P, Crook DW, Peto TEA, *et al.* "A Quantitative Evaluation of MIRU-VNTR Typing Against Whole-Genome Sequencing for Identifying Mycobacterium Tuberculosis Transmission: A Prospective Observational Cohort Study. *EBioMedicine*. 2018;34:122–30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.019.
34. USAID, United States Agency International Development. *Tuberculosis in Prisons: A Growing Public Health Challenge*. 2012.
35. Droznin M, Johnson A, Johnson AM. Multidrug resistant tuberculosis in prisons located in former Soviet countries: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174373. doi: 10.1371/journal.pone.0174373.
36. Edge CL, King EJ, Dolan K, McKee M. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20960. doi: 10.7448/IAS.19.1.20960.

Estudio: “Tuberculosis con resistencia a rifampicina en España, datos preliminares”

José-María García-García¹, Teresa Rodrigo Sanz², Sofía Samper Blasco³, Antonia Sáez Díaz⁴, José Antonio Gullón Blanco⁵, Fernando Alcaide Fernández De Vega⁶, José Antonio Caminero Luna⁷, Grupo de resistencia a rifampicina del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR⁸

¹Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Asturias. ²Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Logroño. ³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. ⁴Departamento Estadístico de Axioma Comunicaciones. Sevilla. ⁵Hospital Universitario San Agustín. Avilés. ⁶Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ⁷Hospital Universitario Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁸Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona.

Resumen

Fundamentos: El objetivo del estudio es conocer las características de los pacientes con tuberculosis con resistencia a rifampicina sola (TB-RR) o ampliada (TB-MDR, XDR) en España.

Material y método: Es un estudio observacional de una cohorte de pacientes diagnosticados desde enero de 2019. Los datos fueron introducidos, a partir de noviembre de 2021, en una encuesta específica relacionada con factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Se presentan datos preliminares.

Resultados: 51 pacientes incluidos hasta noviembre de 2022. La edad media era 40.4±17.7 años, 37 eran varones (72,5%), 35 extranjeros (69%), y 2 VIH+ (3,9%), con tratamiento previo de TB 11 (21,6%). Procedían de la mayoría de las Comunidades Autónomas, principalmente Madrid 12 casos, Andalucía 10, Cataluña 9. Tenían TB-RR (5), TB-MDR (41), TB-XDR (5). Recibieron bedaquilina 23 (45%), linezolid 42 (82%), quinolonas 41 (80%) y delamanid 11 (21%). Hubo asesoramiento del tratamiento en 30 (58,8%). Hubo dificultades para la autorización de fármacos (principalmente bedaquilina) en 23 (45%). Clasificación final en 36 pacientes (15 pendientes de evaluación): tratamiento con éxito en 29 (80,5%), 2 fallecimientos (5,5%) (1 por TB); pérdida de seguimiento 5 (13,9%).

Conclusiones: Un porcentaje elevado de pacientes eran inmigrantes, existieron dificultades para la prescripción de bedaquilina, el resultado final del tratamiento fue satisfactorio.

Palabras clave:

Tuberculosis. Resistencia.
Tratamiento.

Study: “Rifampicin Resistant Tuberculosis in Spain. Preliminary data”

Summary

Introduction: The aim of the study is to determine the characteristics of patients with rifampicin resistant tuberculosis alone (RR-TB) or extended (MDR-TB, XDR) in Spain.

Material and method: This is an observational study of a cohort of patients diagnosed since January 2019. The data were entered, starting in November 2021, in a specific survey related to risk factors, diagnosis, and treatment. We present preliminary data.

Results: There were 51 patients included up to November 2022. The mean age was 40.4±17.7 years, 37 men (72.5%), foreigners 35 (69%), HIV+ 2 (3.9%), with previous TB treatment 11 (21.6%). They came from most of the Spanish Autonomous Communities. They had RR-TB (5), MDR-TB (41), XDR-TB (5). Twenty-three patients (45%) received bedaquiline, 42 (82%) linezolid, 41 (80%) quinolones, and 11 (21%) delamanid. There was treatment advice in 30 (58.8%). There were difficulties for the authorization of drugs (mainly bedaquiline) in 23 (45%). Final classification in 36 patients (15 pending final evaluation): successful treatment in 29 (80.5%), 2 deaths (5.5%) (1 due to TB); 5 (13.9%) lost to follow-up.

Conclusions: A high percentage of patients were immigrants, there were difficulties in prescribing bedaquiline, and the results of treatment were satisfactory.

Key words:

Tuberculosis. Resistant.
Treatment.

Introducción

La tuberculosis (TB) con resistencia a rifampicina sola o ampliada incluye a la TB con resistencia a rifampicina (TB-RR), la TB con resistencia a al menos a rifampicina e isoniazida (TB-MDR, del inglés *multidrug resistant tuberculosis*) y la TB con MDR y además resistencia a quinolonas y/o aminoglucósidos inyectables (TB-XDR de *extensively resistant tuberculosis*)¹. Las siglas TB-RR/MDR se usan para definir de forma global a los pacientes con TB con resistencia a rifampicina.

Según el informe anual de la OMS de 2022 en referencia a la situación mundial de la TB², en el año 2021 se estima que hubo 10,6 millones (de 9,9 a 11) de casos en el mundo con un aumento del 4,5% en relación con el año previo, rompiendo un descenso anual del 2% en las últimas dos décadas. También han aumentado los casos de TB-RR/MDR, con una estimación de 450.000 casos (de 339.000 a 501.000) y un aumento del 3,1% en relación a 2020. Tres países tenían el 42% de los pacientes: India (26%), la Federación Rusa (8,5%) y Pakistán (7,9%).

Con respecto a España, existen datos en relación al número de pacientes diagnosticados de TB-RR/MDR, tanto en estudios realizados^{3,4} como en los informes epidemiológicos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁵. La situación en España es más favorable en relación a la situación mundial, con un porcentaje de casos de TB-MDR primaria del 0,1% en autóctonos y del 2,2% en inmigrantes³ y con un número de pacientes anuales que se puede considerar pequeño en relación a países de nuestro entorno y del mundo, puesto que en una publicación del Grupo de Trabajo en TB-MDR de la Red Española de laboratorios⁴ refieren 834 pacientes diagnosticados en un periodo de 20 años, con una distribución anual bastante homogénea (figura 3 de referencia 4). Sin embargo, existen escasos datos y no conocemos publicaciones de cohortes acerca de la TB-RR/MDR en España, en especial en lo que se refiere a su tratamiento, seguimiento y clasificación final. Por lo tanto, creemos que los resultados de nuestro estudio pueden complementar los datos epidemiológicos globales de los informes de RENAVE, y los emitidos por OMS y ECDC en relación con España⁵⁻⁷.

El objetivo del estudio es, por lo tanto, conocer las características de los pacientes con TB-RR-MDR en España y analizar qué tratamiento reciben, y qué evolución tienen.

Material y método

Se trata de un estudio observacional de una cohorte de pacientes con TB con resistencia a rifampicina sola (TB-RR) o ampliada (TB-MDR, TB-XDR) diagnosticados por miembros del PII-TB de SEPAR (incluye neumólogos, médicos de MI-Infecciosas,

microbiólogos, epidemiólogos, enfermeras gestoras de casos y Unidades de TB). Los datos fueron introducidos en una encuesta específica en la que se recogieron datos relacionados con factores de riesgo de la TB-RR/MDR tales como tratamientos previos, lugar de origen y nacimiento y contacto con pacientes con TB con resistencia a fármacos; también datos del método diagnóstico de resistencia utilizado y de los fármacos a los que presentan resistencia; información del tratamiento (fármacos, número, dosis, tiempo de tratamiento, efectos secundarios) así como la clasificación final del mismo según definición y criterios establecidos por la OMS (tratamiento satisfactorio, fracaso de tratamiento, muerte debida a TB o a otras causas y pérdida en el seguimiento). Como datos adicionales, se incluyeron el lugar (dispositivo asistencial) de tratamiento, las dificultades para conseguir y/o administrar los fármacos y las posibilidades de consejo o supervisión de la terapia por expertos.

Se incluyeron pacientes diagnosticados desde 2019 y la recogida de datos se inició en noviembre de 2021; la inclusión de casos estará abierta hasta junio de 2023. Los datos del registro están anonimizados y cada investigador accede con clave de acceso y contraseña solamente a sus pacientes. Para el análisis descriptivo se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS *Statistics* 25 con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

Se presentan datos preliminares del estudio, en relación con los 51 pacientes incluidos hasta noviembre de 2022. Tenían afectación pulmonar 42 (84%). La edad media era 40,4±17,7. Un total de 37 eran varones (72,5%) y 14 mujeres (27,5%). 35 (69%) eran extranjeros y 2 (3,9%) VIH+. Habían recibido tratamiento previo de TB 11 (21,6%). Los pacientes procedían de la mayoría de las Comunidades Autónomas (Madrid aportaba 12 casos, Andalucía 10, Cataluña 9, Valencia 7, Canarias 4, resto 9).

Tenían TB-RR (5), TB-MDR (41) y TB-XDR (5). Recibieron bedaquilina 23 pacientes (45%), linezolid 42 (82%), quinolonas 41 (80%) y delamanid 11 (21%). En la Tabla 1 se muestra el número y porcentaje de pacientes tratados con dichos fármacos a lo largo de los años de estudio.

El médico responsable solicitó asesoramiento del tratamiento en 30 pacientes (58,9%). Hubo dificultades para la autorización de fármacos (principalmente bedaquilina) en 23 pacientes (45%).

En cuanto a la clasificación final de 36 pacientes, sin tener en cuenta 15 casos en tratamiento y por lo tanto pendientes de clasificación final, hubo tratamiento con éxito en 29 (80,5%) (21 curados y 8 con tratamiento completado); hubo 2 fallecimientos (5,5%) (1 por TB); pérdida de seguimiento en 5 (13,9%)

Tabla 1. Pacientes tratados anualmente con fármacos del grupo A de la OMS y con delamanid.

Año paciente	2019 N = 2 (3,9%)		2020 N = 4 (7,8%)		2021 N = 15 (29,4)		2022 N = 30 (58,8)		p*
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Fármaco que recibe									
Bedaquilina	1	50,0	2	50,0	6	40,0	14	46,7	0,970
Delamanid	0	0	0	0	5	33,3	6	20,0	0,404
Linezolid	2	100	4	100	15	100	21	70,0	0,054
Quinolonas	2	100	4	100	12	80,0	23	76,7	0,631

*Número y porcentaje de pacientes que tomaban cada fármaco por anualidades.

Discusión

El estudio de una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR/XDR tratados en España, en sus datos preliminares, demuestra un alto porcentaje de pacientes extranjeros, dificultades para la autorización del uso de diversos fármacos, en especial de bedaquilina, y un buen cumplimiento en los pacientes en los que se ha llegado a una clasificación final del tratamiento que se traduce en un elevado porcentaje de tratamientos exitosos.

El porcentaje de pacientes extranjeros en nuestra cohorte es elevado (69%) y muy superior al descrito en pacientes con TB sensible, tanto en un estudio realizado por el PII-TB⁸ en 1.490 pacientes en el que se encontró que eran extranjeros un 29,7%, como en los datos de RENAVE sobre TB en España en 2020 en el que describen que el 34,4% eran extranjeros y en los datos de la ECDC con 33%^{5,7}. Eso puede reflejar la venida de pacientes de países en los cuales la incidencia de TB, y en especial de TB-RR/MDR es mayor que la de España. Ese porcentaje elevado de extranjeros también se observa en otros estudios, como el publicado recientemente en Finlandia en el que encuentran que son nacidos fuera de su país el 70,2% de pacientes con TB-MDR⁹.

Con respecto al tratamiento previo para TB, lo habían recibido 11 pacientes (21,6%). Es conocido que el haber recibido tratamiento previo es un factor de riesgo de desarrollo de TB-RR/MDR y así lo confirma el último informe de la OMS² en el que un 3,6% (2,7-4,4) de los casos nuevos tenían TB-RR/MDR, siendo el porcentaje mayor, 18% (de 11 a 26), en los casos tratados previamente; este porcentaje es muy alto, mayor del 50%, en la Federación Rusia y algunos países del Este de Europa y Asia central.

En relación con el tratamiento instaurado, y con los fármacos incluidos en el grupo A de la OMS para el tratamiento de la TB-RR/MDR, recibieron bedaquilina un 45% de pacientes, siendo el porcentaje de los que recibieron quinolonas y linezolid superior (80 y 82%). Contrasta este porcentaje bajo de tratamiento con

bedaquilina con las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales que la recomiendan en primer lugar junto con el resto de medicamentos del grupo A de la OMS^{1,10}. Esta baja proporción se puede justificar por las dificultades que los investigadores refieren en relación con la autorización para su uso, señalado en el 45% de pacientes. Es de desear que en un futuro el porcentaje de pacientes tratados con este fármaco aumente, siguiendo las recomendaciones de las normativas. El nuevo posicionamiento del Ministerio de Sanidad sobre la bedaquilina y la inclusión del medicamento entre los fármacos financiados pueden facilitar el tratamiento con este fármaco¹¹.

Con respecto al tratamiento asesorado, en un 58,8% de los pacientes se solicitaba asesoramiento sobre la pauta a administrar a médicos o Unidades de TB expertos en la enfermedad. Es de destacar que, dado el número reducido de pacientes que hay en España anualmente en relación al de médicos que tratan a los pacientes con TB con resistencia, es difícil tener experiencia clínica en el tratamiento de estos enfermos, de ahí que es aconsejable que los médicos que los tratan sean asesorados por organismos o grupos de expertos, y así se recomienda en la normativa de SEPAR sobre TB-RR/MDR¹. Los datos de estudio, con un porcentaje alto de asesoramiento del tratamiento, parecen positivos.

En lo referente a la clasificación final de los pacientes, los resultados demuestran un buen porcentaje de éxito de tratamiento (80,5%), estos datos preliminares del resultado del tratamiento parecen satisfactorios. La cifra de éxito del tratamiento en la TB-RR/MDR es muy variable en los diferentes estudios, dependiendo de los diferentes países, de su incidencia, de sus recursos y del tipo de tratamiento instaurado, individualizado o estándar, tal como se refleja en un reciente estudio sobre el resultado del tratamiento en 16 países de Europa¹². En esta publicación se citan éxitos del tratamiento de hasta el 72 al 85% de los casos en diferentes países europeos con baja incidencia de TB.

Como limitaciones de esta publicación, consideramos que son datos preliminares que han de confirmarse con la totalidad de pacientes que se recojan hasta junio de 2023. El estudio no incluye todos los pacientes diagnosticados y tratados en España, pero están aportados y tratados por profesionales del PII-TB que cubren la mayoría de los hospitales españoles y habituados a estudios de investigación clínica en TB, por lo que pensamos que puede reflejar la práctica clínica de estos pacientes. Como fortalezas, la experiencia en investigación de los médicos colaboradores y el esfuerzo por conseguir el mayor número de casos a través de información de los laboratorios de referencia en el diagnóstico de la TB.

Como conclusiones de este estudio preliminar de pacientes con TB-RR/MDR en España, un porcentaje elevado de pacientes eran inmigrantes, recibieron bedaquilina un número inferior al indicado en relación a las recomendaciones nacionales e internacionales, existieron dificultades para instaurar los tratamientos en relación a la prescripción de bedaquilina, los tratamientos fueron asesorados por expertos en un porcentaje alto de casos y el resultado del tratamiento fue satisfactorio.

Financiación

Proyecto financiado por Beca SEPAR 1100-2020.

Agradecimientos

Grupo de Trabajo de TB Resistente: Antonio Castanera Moros (Hospital Royo Villanova); Ángel Domínguez Castellano (Hospital Virgen Macarena); Alberto Mangas Moro (Complejo Hospitalario La Paz- Cantoblanco-Carlos III); Antoni Noguera Julián (Hospital Sant Joan de Déu); M^a Asunción Pérez-Jacoiste Asín (Hospital Universitario 12 de Octubre); Asunción Seminario Ruiz (Hospital Universitari Joan XXIII); Antoni Soriano Arandes (Hospitales Vall d'Hebrón); Begoña Fernández Infante (Complejo Hospitalario de Navarra); Belén María Navas Bueno (Hospital General Básico Santa Ana); Elena Martínez Robles (Complejo Hospitalario La Paz- Cantoblanco-Carlos III); Enrique Navas Elorza (Hospital Ramón y Cajal); Fernando Alcaide Fernández de Vega (Hospital Universitari de Bellvitge); Francesc Arasa Panisello (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta); Francisco Sanz Herrero (Hospital General Universitario de Valencia); Isabel Carpena Martínez (Hospital JM Morales Mesguer); Isabel Suárez Toste (Hospital Universitario de Canarias); Julia Amaranta García Fuertes (Hospital de Txagorritxu); Julen Cadiñanos Loidi (Complejo Hospitalario La Paz-Cantoblanco-Carlos III); José Joaquín Cebrián Gallardo (Hospital Costa del Sol); José Luis Izquierdo Alonso (Hospital Universitario de Guadalajara); Juan Pablo Millet Vilanova (Serveis Clínic); Jesús Rodríguez González

(Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria); Luis Adolfo Urrelo Cerrón (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta); Lucía Ferreiro Fernández (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela); Mariara Calderón Alcalá (Hospital Universitario Infanta Leonor); M^a Elisa Cordero Matía (Hospitales Universitarios Virgen del Rocío); María Espiau Guarner (Hospitales Vall d'Hebrón); Manuel F. García Cabrera (Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa); Miguel José Martínez Lirola (Hospital de Torrecárdenas); Magnolia Nieto Marcos (Hospital Dr Moliner); María Somoza González (Consorcio Sanitario de Tarrasa); Miguel Zabaleta Murguiondo (Hospital de Valdecilla); Oscar Zoletto Camacho (Hospital Universitario de Ceuta); Pilar Bermúdez Ruiz (Hospital Regional Universitario de Málaga); Pablo Fernández Álvarez (Hospital San Agustín); Patricia Mínguez Clemente (Hospital Universitario Puerta de Hierro); Paz Valiño López (Complejo Hospitalario Juan Canalejo); Salvador de la Torre Carazo (Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla); Sara Hernández Egido (Hospital Severo Ochoa); Sarai Quirós Fernández (Hospital Universitario de Basurto); Xavier Casas García (Serveis Clínic).

Bibliografía

1. Caminero JA, García-García JM, Caylá J, Palacios JJ, García-Pérez FJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR "Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos". *Arch Bronconeumol*. 2020;56:514-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (consultado 23-2-2023). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1474924/retrieve>
3. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:24-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.001>
4. Iglesias MJ, Ibarz D, Cebollada A, Comín J, Jiménez MS, Vázquez MC, et al. Spanish Working Group on MDRTB. The value of the continuous genotyping of multi-drug resistant tuberculosis over 20 years in Spain. *Sci Rep*. 2020;10:20433. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77249-x>
5. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2020. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (consultado 23-2-2023). Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_Informe%20vigilancia%20TB_2020.pdf
6. WHO. Global tuberculosis report 2022. *Tuberculosis profile Spain 2021* (consultado el 23-2-2023). Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&iso2=%22ES%22

7. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Stockholm: ECDC; 2022. Page 168, Spain (consultado el 23-2-2023). Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022_0.pdf
8. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, *et al.* Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS ONE*. 2011;6:e16272. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016272>
9. Korhonen V, Kivelä P, Haanperä M, Soini H, Vasankari T. Multidrug-resistant tuberculosis in Finland: treatment outcome and the role of whole-genome sequencing. *ERJ Open Res*. 2022; 8:00214-2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00214-2022>
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (consultado el 23-2-2023). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485675/retrieve>
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT/V2/20102022 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bedaquilina (Sirturo®) Fecha de actualización. [20.10.22]. (consultado 23-2-2023). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Sirturo-%28bedaquilina%29.pdf>
12. Günther G, Van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D. *et al.* Clinical management of multidrug-resistant tuberculosis in 16 European countries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:379-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2141OC>

La invasión silenciosa de las superbacterias: una amenaza global

Laura Soldevila^{1,2,3}, Lluís Valerio^{1,2,3}, Sílvia Roure^{1,2,3}, Xavier Vallès^{1,4}, Andrés Martínez-Arias⁵, Israel López-Muñoz^{1,2}, Olga Pérez-Quílez^{1,2}

¹Programa de Salut Internacional Metropolitana Nord del Institut Català de la Salut (PROSICS). Badalona. ²Direcció Territorial de Malalties Infeccioses Metropolitana Nord. ³Fundació Lluita Contra les Malalties Infeccioses. Badalona. ⁴Fundació Institut per la Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona. ⁵Servicio de Urgencias. Consorci Corporació Sanitària Part Taulí Sabadell. Universitat Autònoma de Barcelona.

Resumen

Considerada uno de los mayores retos a nivel mundial, la resistencia antimicrobiana (RAM) se ha convertido en una de las principales amenazas para el bienestar de la humanidad, los sistemas sanitarios, agrícolas y medioambientales con alta carga económica asociada. Específicamente, la resistencia antibiótica ha sido desarrollada por las bacterias a través de una gran variedad de mecanismos y, actualmente, la multiresistencia es la regla más que la excepción siendo el uso inadecuado y extendido de los antibióticos el mayor factor de riesgo de su emergencia y perpetuación. Por este motivo, es esencial combatir su propagación implementando políticas multidisciplinares de control y prevención para limitar estos virulentos patógenos. En esta revisión se han incluido aspectos definitorios de los antimicrobianos y su aparición alarmante de resistencias, des de los factores implicados hasta su impacto en la actualidad. Así mismo, se han analizado las diferentes políticas y programas reguladores para combatir este problema, siendo conscientes de la rápida evolución de las superbacterias que impulsan paso a paso a un punto de no retorno.

Palabras clave:

Superbacterias. Resistencia antibiótica. Multiresistencia. Resistencia antimicrobiana. Panresistencia.

The silent spread of superbugs: a global concern

Summary

Considered one of the greatest challenges worldwide, antimicrobial resistance (AMR) has become one of the major threats to human welfare, health, agricultural and environmental systems with an associated high economic burden. Specifically, antibiotic resistance has been developed by bacteria through a variety of mechanisms and, currently, multi-resistance is the rule rather than the exception, with inappropriate and widespread use of antibiotics being the major risk factor for its emergence and perpetuation. For this reason, it is essential to combat their spread by implementing multidisciplinary control and prevention policies to limit these virulent pathogens. This review includes defining aspects of antimicrobials and their alarming emergence of resistance, from the factors involved to their current impact. The different policies and regulatory programmes to combat this problem have also been analysed, being aware of the rapid evolution of superbugs that are pushing step by step to a point of no return.

Key words:

Superbugs. Antibiotic resistance. Multidrug resistance. Antimicrobial resistance. Pan resistance.

Introducción

Considerada uno de los mayores retos a nivel mundial, la resistencia antimicrobiana (RAM) se ha convertido en una de las mayores amenazas para el bienestar de la humanidad, los sistemas sanitarios, agrícolas y medioambientales con elevada repercusión económica asociada. Específicamente, la resistencia antibiótica ha sido desarrollada por las bacterias a través de una gran variedad de mecanismos y, actualmente, la multiresistencia es la regla más que la excepción siendo el uso inadecuado y extendido de los antibióticos el mayor factor de riesgo de su emergencia y perpetuación. En esta revisión se presenta una visión general de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, los factores implicados en su evolución y propagación, así como estrategias para combatirlos pudiendo aportar un enfoque innovador dirigido al diseño de nuevas dianas terapéuticas. Para ello, se han realizado búsquedas en Pubmed, Embase y Cochrane sobre el tema de interés. Se han combinado los términos: “superbugs”, “antibiotic resistance”, “multidrug resistance”, “antimicrobial resistance” y “panresistance”, revisando el resumen y el texto completo de los artículos de interés.

¿Qué son los antimicrobianos?

Los antimicrobianos son medicamentos ampliamente utilizados en humanos para tratar y prevenir infecciones. Su empleo se ha visto extendido a otros niveles dominados por el hombre como son los ecosistemas agrícolas y el sector animal. Estos incluyen los antibióticos (o antibacterianos), antivíricos, antifúngicos y los antiparasitarios. Su descubrimiento y uso en la salud pública ha sido uno de los mayores avances en la medicina moderna permitiendo combatir infecciones así como dando lugar a un avance en el campo de la cirugía, en el trasplante de órganos, quimioterapia y en el uso de dispositivos artificiales¹⁻³.

¿En qué consiste la resistencia antimicrobiana (RAM) y qué impacto tiene a nivel mundial?

Hablamos de RAM cuando bacterias, virus, hongos y parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de presentar una respuesta eficaz a los medicamentos. La adquisición y la transmisión de la RAM da lugar a un serio problema de salud limitando las opciones terapéuticas frente a infecciones e incrementando el riesgo de propagación de enfermedades con aparición de formas de mayor gravedad e incluso mortales^{4,5}.

Perpetuada por el elevado e inadecuado uso de los antibióticos en humanos y animales, no solo a nivel terapéutico sino en alimentación animal y empleo agrícola, la RAM tiene un impacto negativo en varios sectores (salud pública, medioambiental, veterinario, social, etc.) induciendo costes sociales y económicos de gran envergadura^{1,6,7}. Por ejemplo, en Estados Unidos se estiman más de 2 millones de infecciones farmacorresistentes con 29.000 muertes anuales y un coste sanitario mayor a 4,7 billones de dólares en comparación con Europa, donde la cifra de mortalidad supera las 33.000 muertes con un total de 874.000 años de vida perdidos ajustados por discapacidad cada año y un coste de 1,5 billones de dólares⁷.

En consecuencia, debido a la adicional presión selectiva en este ámbito junto con la habilidad acelerada de las bacterias de desarrollar nuevos mecanismos de resistencia, da lugar a un inevitable fenómeno de recopilación de múltiples resistencias promoviendo la aparición de las llamadas bacterias multiresistentes (MDRB: bacterias resistentes al menos a 1 antibiótico de 3 o más clases de antibióticos), bacterias con resistencia extensa (bacterias susceptibles únicamente a 1 o 2 clases de antibióticos) y a las superbacterias (panresistentes a todas las clases de antibióticos)^{2,8}.

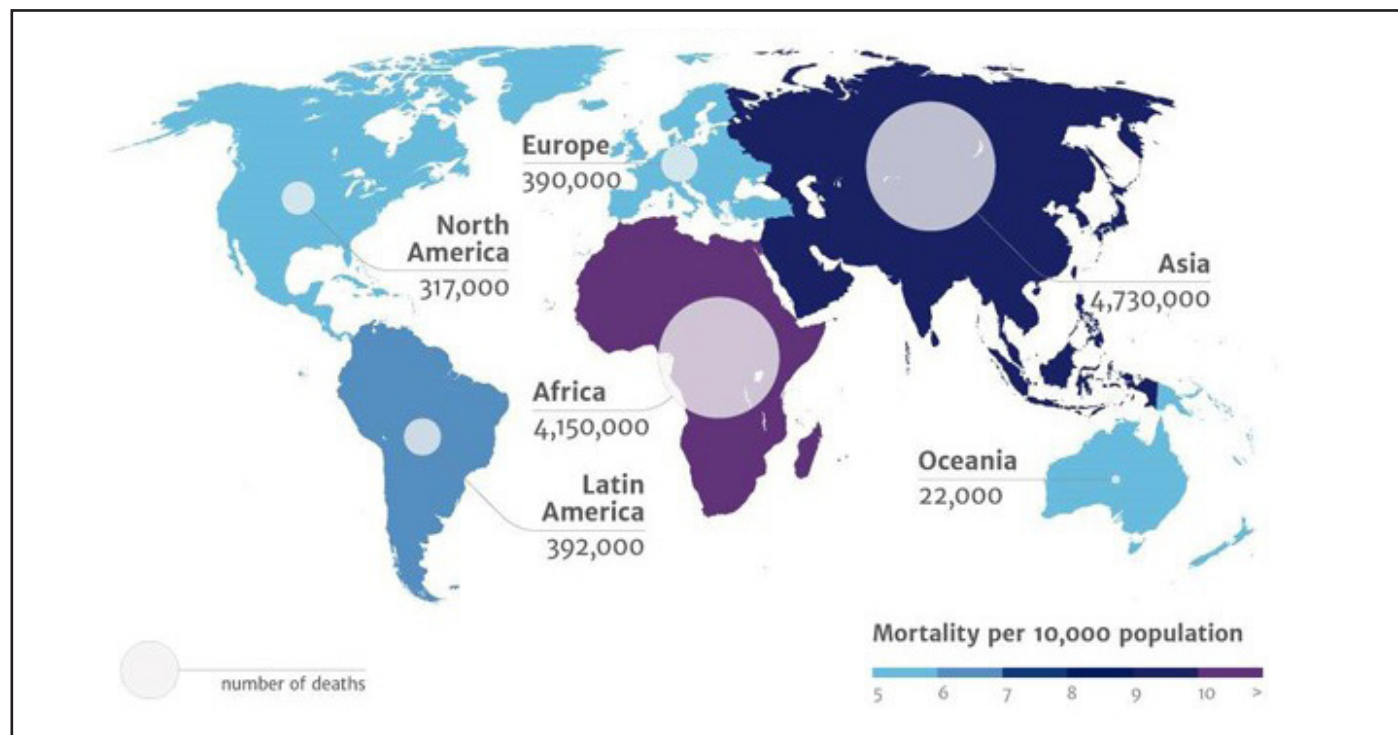
Si a ello le añadimos un descenso en la investigación de nuevos antibióticos y el escaso interés adyacente en revertir la situación, se estima que en 2025 muchos de los antibióticos actuales no serán eficaces y, en 2050, 10 millones de muertes al año serán causadas por las superbacterias liderando la lista por encima de la diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Y es que, actualmente, ya se atribuyen 700.000 muertes por año a la RAM (Figura 1)^{9,10}.

Cada vez los antibióticos son más ineficaces a medida que se propagan los mecanismos de resistencia a expensas de la globalización, el vehículo de transmisión más frecuente y óptimo. Este problema está conduciendo a graves consecuencias, ya no solo en el tratamiento clínico de infecciones, sino en el mantenimiento del equilibrio de las comunidades microbianas en la biosfera. Por este motivo, se ha establecido la RAM como uno de los grandes retos del siglo XXI para evitar la transición a la temida “era post-antibióticos”. Ahora bien, si no se establecen políticas de regulación de uso de estos nuevos antibióticos u otras estrategias, su futuro seguirá siendo el mismo que los actuales³.

¿Qué factores están relacionados con su aparición y propagación?

Los antibióticos son productos naturales producidos por microorganismos o sus derivados semisintéticos. Son un com-

Figura 1. Mortalidad por año por continente atribuibles a la resistencia antimicrobiana en el 2050 según datos del CDC (Centers for Disease Control and Prevention).



ponente más del medioambiente, por lo que las bacterias se han visto presionadas creándoles la necesidad de desarrollar diferentes formas de RAM para sobrevivir. Por ejemplo, la adquisición de genes resistentes a antibióticos (*antibiotic resistance genes* o ARGs) es una de las vías principales^{4,11}.

Estos organismos con resistencias están presentes en humanos, animales, plantas y en el medioambiente pudiéndose propagar de persona a persona, de persona a animales o al revés a través de alimentos de origen animal (Figura 2)¹².

En la Figura 3 se representan los principales factores de resistencia a antimicrobianos.

Situación actual de la farmacoresistencia

En el contexto de un mundo interconectado por la globalización, la farmacoresistencia es una de las principales consecuencias con gran impacto en todos los niveles imaginables. El impacto negativo del cambio climático, la superpoblación así como de la pandemia por SARS-CoV-2, han sido tres factores inequívocos que han contribuido desfavorablemente en el control de la RAM^{13,14}.

Cabe destacar que la RAM afecta tanto a bacterias, virus, hongos como parásitos. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos dividida en tres categorías según la urgencia de incentivar y promover la investigación de fármacos innovadores. En ella se incluyen las 12 familias de bacterias con alta peligrosidad para el sistema sanitario (Tabla 1).

Bacterias

Algunos de ellos con especial interés y nombrados bajo el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp*) constituyen una amenaza inminente para la salud humana siendo los principales responsables de las infecciones nosocomiales con la habilidad de escapar a la acción biocida de muchos agentes antimicrobianos. La adquisición de ARGs por estos patógenos ha reducido notablemente las opciones terapéuticas para infecciones graves, incrementando consecuentemente la tasa de morbilidad debido a tratamientos fallidos y poniendo en el punto de mira la vigilancia activa epidemiológica de las resistencias circulantes y la necesidad imperativa de nuevos

Figura 2. Mecanismos de resistencia y One Health.

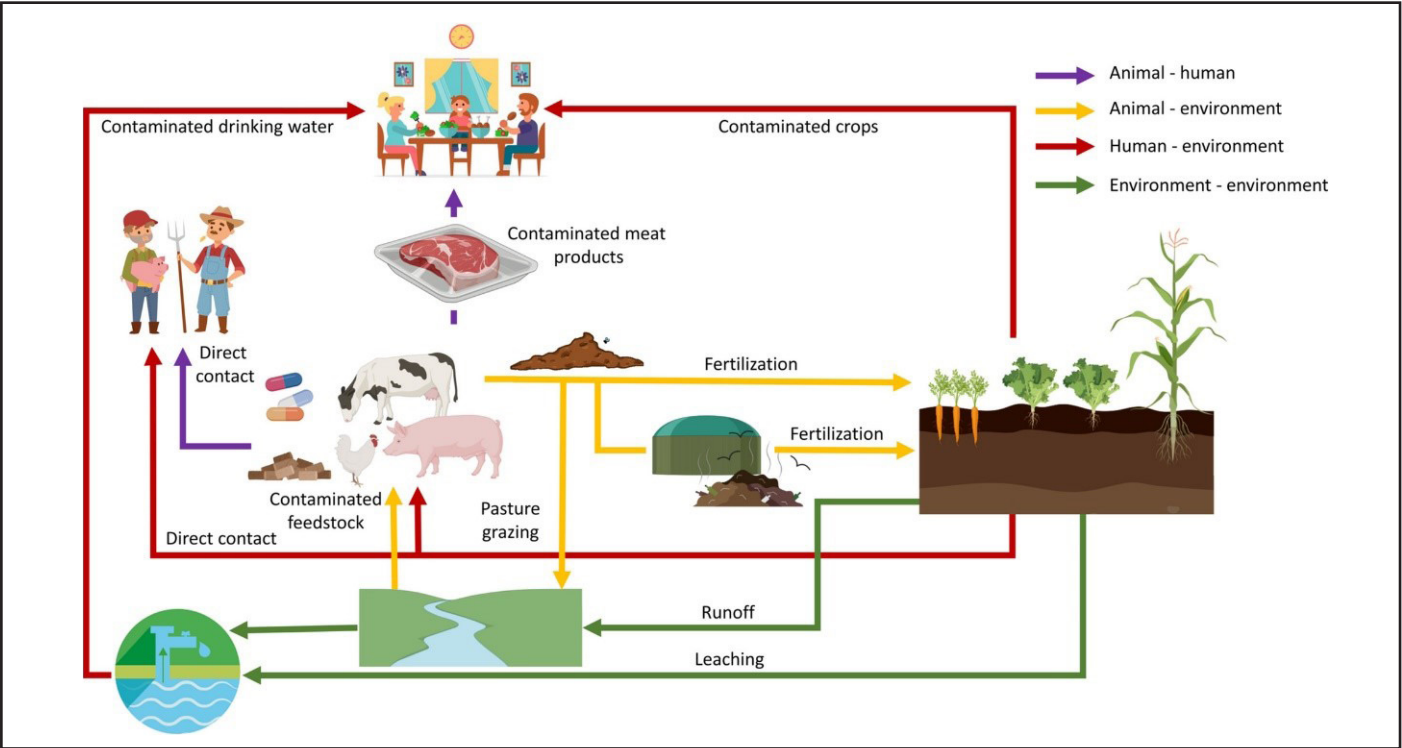


Figura procedente de Jadeja NB¹².

Tabla 1. Lista de la OMS de los patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: crítica
1. <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos
3. <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos, productoras de ESBL*
Prioridad 2: elevada
4. <i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina
5. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a vancomicina
6. <i>Helicobacter pylori</i> resistente a claritromicina
7. <i>Campylobacter</i> spp resistente a fluoroquinolonas
8. <i>Salmonellae</i> resistentes a fluoroquinolonas
9. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente a cefalosporina, resistente a fluoroquinolonas
Prioridad 3: media
10. <i>Streptococcus pneumoniae</i> sin sensibilidad a penicilina
11. <i>Haemophilus influenzae</i> resistente a ampicilina
12. <i>Shigella</i> spp resistente a fluoroquinolonas

Modificada de WHO. Germs Develop Antibiotic Resistance. 2019.

fármacos^{7,13,15}. En la Tabla 2 se puede visualizar un esquema de los principales mecanismos de resistencia y de las posibilidades terapéuticas según el tipo de infección⁸.

Así mismo, según el informe del GLASS (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*), cabe poner especial mención en ciertos tipos de antibióticos comúnmente utilizados tanto en ámbito comunitario como hospitalario, con elevadas tasas de resistencias a nivel mundial según diferentes bacterias^{2,16}:

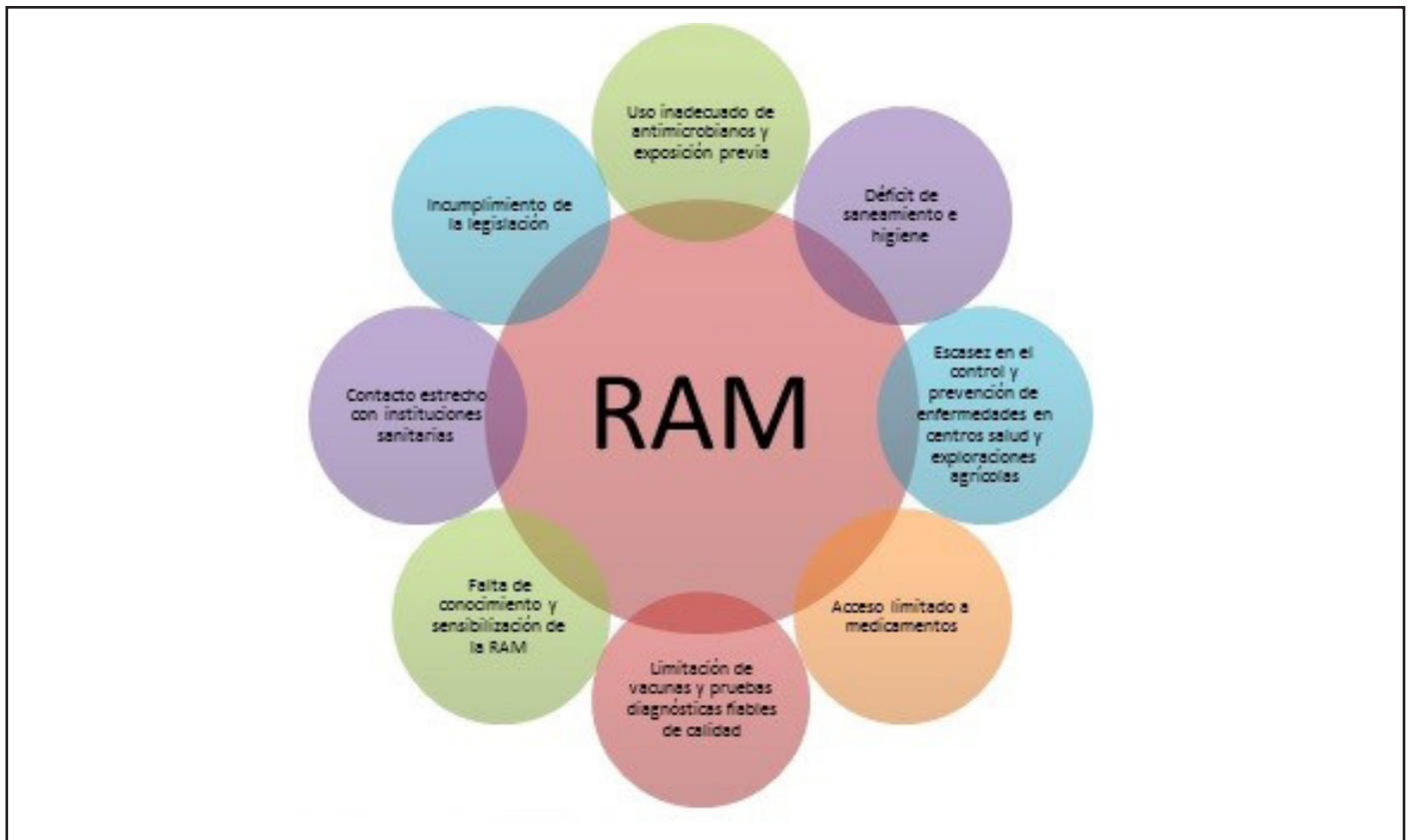
- *Escherichia coli*: causante común de infecciones del tracto urinario. Presenta un incremento en la resistencia a ciprofloxacino del 8,4% al 92,9%, siendo ya en algunos países del 100% en los últimos años.
- *Klebsiella pneumoniae*: protagonista principal de infecciones nosocomiales (neumonía, bacteriemias, infecciones neonatales y en pacientes críticos), algunas de elevada mortalidad. A pesar del amplio uso de las quinolonas a nivel mundial, esta bacteria presenta resistencias *in crescendo* del 4,1% al 79,4%, por lo que su uso como una de las primeras opciones estaría desaconsejado.
- *Enterobacterias resistentes a carbapenémicos*: colistina podría ser uno de los pocos recursos terapéuticos. No obstante, ya se han descrito resistencias a la misma, siendo la ventana opcional escasa actualmente.

Tabla 2. Mecanismos de resistencia y manejo terapéutico.

Clase de resistencia	Detección	Tratamiento infección no complicada	Tratamiento infección complicada
<i>S aureus</i> meticilin-resistente (MRSA)	Test genético mecA Perfil susceptibilidad e interpretación CMI	Vancomicina Linezolid Daptomicina Ceftarolina Ocasionalmente: bactrim, minociclina/ doxiciclina, clindamicina	Vancomicina Linezolid Daptomicina Ceftarolina
<i>S aureus</i> vancomicina-intermedio (VISA)	Aislamiento MRSA con CMI 4-8 microg/mL a vancomicina	Linezolid Ceftarolina Ocasionalmente: minociclina/doxiciclina, tigeciclina, bactrim, clindamicina	Linezolid Ceftarolina
<i>S aureus</i> vancomicina-resistente (VRSA)	Aislamiento MRSA con CMI > 16 microg/mL a vancomicina	Linezolid Daptomicina Ceftarolina	Linezolid Daptomicina Ceftarolina
<i>Enterococcus</i> vancomicina-resistente (VRE)	Aislamiento <i>Enterococcus</i> con CMI ≥ 32 microg/mL	Linezolid Daptomicina Ocasionalmente: ampicilina, aminoglicósidos	Linezolid Daptomicina Ocasionalmente: ampicilina, aminoglicósidos
Betalactamasas de espectro extendido (ESBL) Subtipos: CTX-M, SHV, TEM, OXA	Test molecular Doble disco de difusión cefalos. 3aG y sin amoxi/clav.	Carbapenémicos Aminoglicósidos Fosfomicina Tetraciclinas Fluoroquinolonas Nitrofurantoina Cefepime Piperacilina-tazobactam Ceftazidima-avibactam Ceftalozano-tazobactam	Carbapenémicos Ceftazidima-avibactam Ceftalozano-tazobactam Ocasionalmente: fluoroquinolonas
CRE / <i>K pneumoniae</i> carbapenemasa Subtipos: - Clase A (<i>K pneumoniae</i> carbapenemasa) - Clase B (metalo-beta- lactamasas) - Clase C - Clase D (tipo OXA)	Test molecular Test Hodge modificado	Polimixinas Tigeciclina Aztreonam Fosfomicina Nitrofurantoina Aminoglicósidos Ceftazidima-avibactam	Terapia combinada con o sin carbapenémico con: Polimixinas Ceftazidima-avibactam Tigeciclina Aztreonam
New Delhi metalo-beta- lactamasa	Test molecular	Según antibiograma Polimixinas Tigeciclina	Terapia combinada según antibiograma+ocasionalmente antibióticos no susceptibles
Plásmido colistin-resistente (MCR-1)	Test molecular	Según antibiograma + antibiótico no susceptible	Según antibiograma + antibiótico no susceptible
<i>Pseudomonas</i> MDR	Test de susceptibilidad Interpretación CMI CDC/ECDC criterios	Carbapenémicos Polimixinas Aminoglicósidos Fosfomicina Ocasionalmente: cefepime, piperacilina- tazobactam, fluoroquinolonas, aztreonam	Carbapenémicos Polimixinas Aminoglicósidos Ocasionalmente: cefepime, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, aztreonam
<i>Acinetobacter</i> MDR	Test de susceptibilidad Interpretación CMI	Aminoglicósidos Polimixinas Ocasionalmente: tigeciclina, minociclina/ doxiciclina, ampicilina/sulbactam, fluoro- quinolonas	Aminoglicósidos Polimixinas Ocasionalmente: tigeciclina, minociclina/doxiciclina, ampicilina/sulbactam, fluoroquinolonas

CMI: concentración mínima inhibitoria; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ECDC: European Center for Disease Prevention and Control.

Modificada de De Oliveira et al⁷.

Figura 3. Representación de los principales factores implicados en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana.

Fuente: Elaboración propia.

- *Staphylococcus aureus* metilicilín-resistente (MRSA): series de casos han reportado que el 64% de los pacientes con infección por MRSA tienen más riesgo de muerte que los metilicilín-sensibles. Cabe destacar la emergencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (cepas VISA, del inglés *vancomycin intermediate susceptible S. aureus*) como consecuencia del uso significativo de este antibiótico y la frecuencia de aislamiento de MRSA en unidades de hemodiálisis¹⁷.
- *Neisseria gonorrhoeae*: la abrupta y emergente multirresistencia a sulfamidas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de primeras generaciones ha comprometido el manejo y control de la gonorrea. A día de hoy, ceftriaxona es el único tratamiento empírico en monoterapia remanente.

Micobacterias

Una de las mayores amenazas para la contención de la epidemia de tuberculosis (TB) es la aparición de cepas resistentes,

estimándose medio millón de nuevos casos resistentes a la rifampicina (TBRR) y siendo un gran porcentaje de ellos multirresistentes (TBMR). La TBMR implica una forma de tuberculosis resistente a, por lo menos, dos de los fármacos más potentes contra ella (rifampicina e isoniazida), provocando, en consecuencia, tratamientos más largos, caros y parcialmente eficaces: menos del 60% de los pacientes tratados contra la TBMR o la TBRR se curan por completo. Según la OMS, un 18% de los casos había recibido previamente tratamiento antituberculoso por lo que, la incesante presentación de resistencias a nuevas terapias de último recurso como en el caso de la TB extremadamente resistente (TB XDR) (definida como TBRR/TBMR resistente a fluoroquinolonas y a la bedaquilina, a linezolid o a ambos), da lugar a un grave problema mundial¹⁸⁻²⁰.

Virus

El uso continuo de antivirales en población inmunodeprimida (en especial VIH) donde la replicación viral se ve frenada por la exposición prolongada de estos tratamientos, da lugar a una

preocupación *in crescendo* por la fallida parcial o completa de varias opciones terapéuticas, incluidas las más innovadoras. Por lo tanto, pacientes seropositivos pueden adquirir resistencias a través del tratamiento antirretroviral (*drug-resistant* HIV o HIVDR) o bien por infección de cepas VIH con resistencias intrínsecas. Por ejemplo, los niveles de farmacoresistencia pretratamiento contra los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos supera el 10% siendo alarmantemente mayor del 50% entre niños de reciente diagnóstico^{21–25}.

Hongos

La capacidad adaptativa y transmisora de los hongos al uso indiscriminado de productos antifúngicos a nivel terapéutico, agrícola e industrial, ha supuesto la expansión de la alarmante especie *Candida auris*, también conocida como el *superbug* fúngico. Identificada en Japón por primera vez en 2009, ya ha recorrido todo el mundo identificándose en 33 países de lo más distantes, siendo Suráfrica, EE.UU., India y España los líderes en la lista. Esta especie tiene la capacidad de colonizar o infectar a humanos, especialmente pacientes inmunocomprometidos ingresados en unidades de cuidados intensivos u otras instituciones sanitarias (residencias), siendo la bacteriemia el principal problema con una mortalidad asociada no menospreciable de entre 59–68%^{26,27}. Por este motivo, estas dos entidades (colonización e infección) deben ser bien diferenciadas debido a estrategias terapéuticas y pronósticas tan diferentes. Varios estudios han reportado elevada resistencia a fluconazol y moderada a anfotericina B, quedando como una de las mejores opciones terapéuticas el uso de las equinocandinas (micafungina, anidulafungina) a las que presentan elevada sensibilidad²⁸. Se le suma la capacidad innata de crear un biofilm altamente resistente que promocionaría la rápida transmisión nosocomial^{29,30}. En resumen, si bien es cierto que *C. auris* presenta una baja incidencia (probablemente infraestimada por su dificultad identificativa), no se debe desatender sobre todo en una era basada en situaciones inmunomoduladoras incluyendo la inmunosenescencia²⁶.

Parásitos (malaria)

El tratamiento con terapias combinadas con artemisinina (ACTs – *artemisin combination therapies*) se considera de primera elección en la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* y es usada de forma extendida en los países de alto riesgo endémico. No obstante, la emergente aparición de resistencias parciales reportada en algunos países (Ruanda, Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam, entre otros), ha dado lugar a un incremento de la morbilidad asociada a esta enfermedad

poniendo en el punto de mira la necesidad de un seguimiento más exhaustivo, si bien es cierto que el amplio rango de ACTs siguen manteniendo su eficacia^{31,32}.

Medidas implementadas en el presente y necesarias en un futuro

En un mundo donde la RAM es la voz cantante en las infecciones, se prevé un futuro incierto donde los patógenos que nos afecten no solo serán intratables por la mayoría de los antibióticos sino más agresivos y con una capacidad transmisora aún superior a la esperada. Por lo tanto, no solo es importante un enfoque multidisciplinar para entender los riesgos de esta multiresistencia, sino también para prever las consecuencias en el medioambiente³³. De aquí nace el concepto “*One Health*”, un programa multi e interdisciplinar que engloba la salud de los seres humanos, animales, plantas, alimentos y del medioambiente estableciendo programas, políticas, legislaciones e investigaciones con el fin de afrontar este problema^{3,11,13}.

En la Figura 4 se engloban los puntos clave a tener en cuenta en un programa de optimización de uso de antibióticos (PROA).

Para ello, la OMS ha remarcado la RAM como una de las prioridades sanitarias más importantes estableciendo cinco objetivos claves:

- Concienciación y entendimiento de la RAM.
- Conocimiento sólido a través de la vigilancia e investigación.
- Reducción de la incidencia de infecciones.
- Optimización del uso de antibióticos (ATB).
- Desarrollo económico sostenible para la investigación de nuevos fármacos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

Paralelamente, en el plano mundial se han establecido diferentes programas y políticas para combatir la RAM de forma internacional, entre los que destacan los siguientes con objetivos muy definidos:

- *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos (PAM)*: regulación de los acuerdos de financiación y aplicación de planes nacionales para garantizar el progreso sostenible.
- *Secretaría Conjunta Tripartita sobre la Resistencia a los Antimicrobianos*: formada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la OMS; impulsar una colaboración multipartidista en relación con la RAM.
- *Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos*: campaña mundial para concienciar sobre el uso

Figura 4. Representación de los elementos clave de un programa de optimización del uso de antibióticos.



Fuente: Modificada de Majumder MAA¹³.

de antimicrobianos a nivel mundial y fomentar prácticas de optimización de los mismos.

- *Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS)*: vigilancia epidemiológica de la RAM, uso de antimicrobianos y resistencia de éstos en la cadena alimentaria y medioambiental.
- *Establecimiento de prioridades mundiales de investigación y desarrollo para la RAM*: orientar la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos, medios diagnósticos vacunas partiendo de la lista OMS de patógenos prioritarios.
- *Alianza Mundial para la Investigación y Desarrollo de Antibióticos (GARDP)*: elaborar y distribuir cinco nuevos tratamientos contra las bacterias farmacorresistentes que representan una mayor amenaza según la OMS.

Nuevas dianas y estrategias complementarias para combatir la RAM

Una herramienta adicional a lo anterior y altamente útil en la alteración patogénica y mitigación de la RAM es los avances en el campo de la ingeniería genética y metagenómica. Diferentes enfoques han sido explorados centrándose en nuevas dianas o en distintas fases, entre los cuales destacan:

- *Toxina-antitoxina (T:A)*: presentes únicamente en genoma bacteriano y arcaico, en situaciones de estrés (nutricional o de colonización), el complejo T:A se fragmenta liberando la toxina y provocando la muerte celular o estado quiescente. Se ha evidenciado sobre todo su uso como antivirales o agentes antitumorales.

- *Interferencia con la estabilidad del moviloma*: el conocimiento de la transferencia genética mediante el moviloma podría interferir en la estabilidad del plásmido y disminuir la expansión de la RAM.
- *Patrones de virulencia*: el objetivo no es eliminar la bacteria patógena sino disminuir su capacidad de virulencia con el uso de modificación de genes involucrados en la movilidad bacteriana o en proteínas participantes.
- *Inhibición de sistemas de secreción*: restricción de la secreción de proteínas efectoras implicadas en la patogénesis con tal de limitar la virulencia bacteriana mediante interferencia con macromoléculas. Tres estrategias relevantes se han propuesto para su uso: inhibidores de interacciones proteína-proteína, pequeñas moléculas o fragmentos y ARNs antisentido.

Por otro lado, se han estudiado estrategias complementarias a lo anteriormente descrito para reducir la carga de la RAM, tales como: trasplante del microbioma, combinaciones de bacteriófagos, vacunas contra patógenos, péptidos antimicrobianos, metales (cobre, plata y galio), moléculas contra biofilm y el uso de bacterias como agentes terapéuticos (bacterias depredadoras como agentes de biocontrol - “antibióticos vivos” - o como fuentes biológicas de nuevos antibióticos - “microfactorías”)^{9,11}.

Conclusiones y recomendaciones

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud global que pone en el punto de mira el concepto de *One Health*. La magnitud de esta amenaza es real y aumentará con el paso del tiempo habiéndose reportado una mortalidad no menos apreciable asociada con el riesgo de sobrepasar un punto de no retorno en un futuro.

Es por este motivo que la implementación de programas de regulación y políticas legislativas de un correcto uso de antimicrobianos es fundamental para garantizar su efectividad en los próximos años, bajo un contexto de avance y protección de la salud pública. De hecho, varios estudios han puesto de manifiesto el éxito evidente de algunas políticas reguladoras promocionando el uso racional de los antimicrobianos como medida contra la RAM. Para ello, se deberá asegurar, universalmente, un acceso equitativo, sostenible y de calidad de estos medicamentos.

Esta acción debe ser implementada no solo a nivel mundial e institucional como es el sistema sanitario, veterinario agrícola, etc., sino también a nivel individual. Este objetivo de frenar la RAM será alcanzable y factible si se siguen unos programas multidisciplinarios de la mano de una evidencia científica robusta y de guías definidas por organizaciones nacionales e internacionales.

Bibliografía

1. Zaman S Bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus* [Internet]. 2017 Jun 28;9(6):e1403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28852600>
2. WHO. Germs Develop Antibiotic Resistance. 2019;2019.
3. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2018;6(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600770>
4. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2018;42(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069382>
5. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol* [Internet]. 2020;88(1):26–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659373>
6. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(2):313–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208761>
7. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):1–49.
8. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial Resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2020 Oct;30(4):619–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891221>
9. Bravo A, Ruiz-Cruz S, Alkorta I, Espinosa M. When Humans Met Superbugs: Strategies to Tackle Bacterial Resistances to Antibiotics. *Biomol Concepts* [Internet]. 2018 Dec 31;9(1):216–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811343>
10. Allison D, Higginson P, Martin S. Antibiotic resistance awareness. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2017;25(1):235. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443787/>
11. Pérez J, Contreras-Moreno FJ, Marcos-Torres FJ, Moraleda-Muñoz A, Muñoz-Dorado J. The antibiotic crisis: How bacterial predators can help. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:2547–55.
12. Jadeja NB, Worrich A. From gut to mud: dissemination of antimicrobial resistance between animal and agricultural niches. *Environ Microbiol* [Internet]. 2022 Feb 16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172395/>
13. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, et al. Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–38.
14. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in catalonia: Impact of the covid-19 pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(8):1–12.
15. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol*. 2019;10(APR).

16. Dodds DR. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2017;134:139–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956111/>
17. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2014 Jan;21:575–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567819>
18. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2018;77(6):469–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30339803>
19. Eimer J, Patimeteeporn C, Jensenius M, Gkrania-Klotsas E, Duvignaud A, Barnett ED, *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis imported into low-incidence countries—a GeoSentinel analysis, 2008–2020. *J Travel Med* [Internet]. 2021;28(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987682/>
20. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. [Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: contribution of constituent and acquired mechanisms]. *Rev Salud Publica (Bogota)* [Internet]. 20(4):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30843986>
21. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ, Atkins KE, Hué S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2021;51:56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34597873>
22. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2019;48:24–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029861/>
23. Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, Mellors JW. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017;12(2):182–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059958/>
24. Komal D, Khushboo J, Aaftaab S, Lakshmi S, Mallika A. Targeting Integrase Enzyme: A Therapeutic Approach to Combat HIV Resistance. *Mini Rev Med Chem* [Internet]. 2020;20(3):219–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613727>
25. Tarasova O, Poroikov V. HIV Resistance Prediction to Reverse Transcriptase Inhibitors: Focus on Open Data. *Molecules* [Internet]. 2018 Apr 19;23(4). Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/956>
26. Chen J, Tian S, Han X, Chu Y, Wang Q, Zhou B, *et al.* Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–10.
27. Srinivasan A. Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19. *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis*. 2021;1–35.
28. Zhen X, Stålsby Lundborg C, Sun X, Zhu N, Gu S, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1).
29. Horton MV, Nett JE. *Candida auris* Infection and Biofilm Formation: Going Beyond the Surface. *Curr Clin Microbiol Reports*. 2020;7(3):51–6.
30. Ademe M, Girma F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020;13:1287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32440165>
31. Plowe CV. Malaria chemoprevention and drug resistance: a review of the literature and policy implications. *Malar J* [Internet]. 2022 Mar 24;21(1):104. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-022-04115-8>
32. Su X-Z, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. *Plasmodium* Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019;32(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31366610>
33. Gray DA, Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2020;6(6):1346–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32156116>

Reclutamiento para el cribado de hepatitis C durante la pandemia del COVID-19: retos y oportunidades

Héctor Martínez-Riveros^{1,2,3}, Marcos Montoro-Fernandez¹, Yesika Diaz^{1,4}, Esteve Muntada¹, Sergio Moreno-Fornés^{1,4}, Pol Romano-deGea^{1,2}, Juan Mena⁵, Rubén Mora⁵, Luis Villegas⁵, Juanse Hernández⁶, Miguel Vázquez⁶, Quim Roqueta⁷, Joan Colom⁸, Jordi Casabona^{1,2,4,9}, Cristina Agustí^{1,2,4}

¹Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Badalona. Barcelona. ²Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Campus Can Ruti. Badalona. Barcelona. ³Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública. Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. ⁴Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁵Stop Sida. ⁶Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). ⁷Gais Positius. ⁸Control i Atenció al VIH, les ITS i les Hepatitis Virals (PCAVIHV). Barcelona. ⁹Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona.

Resumen

El objetivo de la nota de campo es presentar como se hizo el reclutamiento de los participantes de TESTATE C PLUS en el contexto de la pandemia del COVID-19, a través de campañas *online* e intervenciones presenciales en lugares de ocio y encuentro sexual en España. Se replanteó la estrategia de reclutamiento teniendo en cuenta el contexto social de las personas gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH) y mujeres trans, ya que se había modificado el ocio sexual y nocturno. Se desagregó el reclutamiento de participantes en siete bloques diferentes. Finalmente, se concluye que fue imprescindible y necesario diversificar los espacios, tanto presenciales como telemáticos, de las intervenciones. Además, el periodo de la intervención fue desde de octubre de 2020 a octubre de 2021, en él fue vital el trabajo conjunto con las organizaciones comunitarias y el propio colectivo.

Palabras clave:

Trabajo de campo. VHC. Hepatitis C. SARS-CoV-2. Reclutamiento. GBHSH. Personas transgénero.

Recruitment for hepatitis C screening during the COVID-19 pandemic: Challenges and opportunities

Summary

The objective of the field note is to present how TESTATE C PLUS participants were recruited through online campaigns and face-to-face interventions in gay venues, including entertainment and sexual encounter places in Spain, in the context of the COVID-19 pandemic. The recruitment strategy was rethought, taking into account the social context of GBMSM and transgender women, as sexual interactions and nightlife had changed. The recruitment of participants was broken down into seven different blocks. Finally, it is concluded that it was essential to diversify the face-to-face and telematic spaces of the interventions. Furthermore, the period of the intervention was from October 2020 to October 2021, it was vital to work with community organizations and directly with all involved people in the intervention.

Key words:

Field Work. HCV. Hepatitis C. SARS-CoV-2. Recruitment. GBHSH. Transgender Persons.

Introducción

En las últimas décadas, ha habido cada vez más pruebas de la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) en contextos sexuales y de la aparición de la infección aguda por el VHC entre los hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH), especialmente en las personas infectadas por el VIH¹. El consumo de drogas de uso recreativo para mantener relaciones sexuales durante un largo periodo de tiempo, definido como *chemsex*², ha sido identificado como un importante factor de riesgo de infecciones y reinfecciones entre los GBHSH³.

En 2018, CEEISCAT diseñó la página web <https://testate.org/> para ofertar la prueba en un primer momento del VIH y más tarde del VHC, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Los participantes solicitan un kit de automuestreo, le llega a casa, envían la muestra al laboratorio y consultan el resultado *online*.

La crisis sanitaria, económica y social debida al SARS-CoV-2 ha tenido un profundo impacto en las poblaciones vulnerables al VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS), como los GBHSH, y en las actividades de prevención, diagnóstico y atención a estas personas^{4,5}. Es necesario elaborar nuevas estrategias de acercamiento que promuevan un mayor acceso al cribado del VHC e introducir elementos innovadores que faciliten su ejecución.

El objetivo de esta nota de campo es presentar cómo se hizo el reclutamiento de los participantes para el cribado online de VHC en el contexto de la pandemia de COVID-19, a través de campañas online e intervenciones presenciales en lugares de ocio y encuentro sexual en España.

Desarrollo de la experiencia

Se diseñó e implementó una intervención piloto (TESTATE C PLUS) para evaluar la viabilidad y aceptabilidad de la oferta *online* de kits de autorecogida de muestra de infección activa por VHC. La intervención de VHC iba dirigida a GBHSH y mujeres trans que tomaran la PrEP de forma habitual o con prácticas como: uso de drogas por vía nasal, *chemsex*, *fisting*, no uso del preservativo, etc.

El reclutamiento de los participantes se realizó en colaboración con la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (ASPB) y las ONG (Stop Sida, *Gais Positius* y Gtt-VIH), con amplio reconocimiento por la comunidad GBHSH y mujeres trans en Cataluña. El periodo de reclutamiento fue de octubre de 2020 a octubre de 2021, aunque estaba previsto entre abril y octubre de 2020. En abril de 2021 se amplió el reclutamiento a todo el Estado español como consecuencia de las medidas de control de la pandemia en Cataluña que limitaban la captación de participantes.

Las estrategias de reclutamiento se adaptaron al confinamiento vigente; los toques de queda y el cierre de los espacios

de ocio implementados durante el primer – del 14 de marzo hasta el 21 de junio del 2020 – y segundo estado de alarma – del 9 de octubre de 2020 hasta el 9 de mayo del 2021 –. Así pues, la pandemia de la COVID-19 fue transversal en todo momento al trabajo de campo, afectando al reclutamiento y haciendo fluctuar las actuaciones de captación. Se dividió el trabajo de campo para el reclutamiento en siete bloques estratégicos (Figura 1).

Aplicaciones y sitios web de citas y contactos

Se amplió la difusión de la prueba piloto en diferentes aplicaciones y sitios web de citas y contactos y se realizaron campañas publicitarias en 6 sitios diferentes (Scruff, MachoBB, Bakala, Telechaperero, Xtdur y Trans4men). La divulgación del proyecto se realizó a partir de *banners* y *mailing* a cada uno de los usuarios residentes en España. Se realizaron 8 campañas (Figura 2).

Espacios web de hepatitis C y *chemsex*

Se amplió la difusión a 3 espacios: un servicio de redes sociales (RRSS) y los blogs <https://chemsex.info/> y <https://www.chem-safe.org/ca/>, sitios dirigidos a personas que hacen *chemsex* o *slamming*. También se hizo divulgación en <https://disfrutasin-c.org/> con enlaces a la página del proyecto, una página web comunitaria que proporciona información sobre hepatitis C dirigida a GBHSH, reducción de riesgos y daños en el *chemsex*.

Salidas de *outreach*

Se planificaron salidas a 3 clubs de sexo de GBHSH en Barcelona y 3 saunas gay de la ciudad, previa autorización de los gerentes, a los que se accedió gracias a las ONG. Estas salidas se llevaron a cabo en un horario compatible al toque de queda (22.00h-6.00h) impuesto en el segundo estado de alarma. Durante el cierre de los locales de ocio, como alternativa se realizaron salidas de *outreach* en diferentes *sex-shops* de Barcelona y los dos espacios más grandes de *cruising*.

Para las intervenciones se formó a un grupo de voluntarios de las ONG, Stop Sida y *Gais positius*, su función era dar información sobre la hepatitis C y TESTATE C PLUS. Estos iban debidamente identificados y en los locales desplegaban un *roll-up*. Se hizo un protocolo específico para los voluntarios de COVID-19 para el trabajo de campo, se les distribuyó material preventivo necesario e información sobre cómo actuar. Durante las salidas se repartieron tarjetas con un QR para acceder a la web. Los voluntarios rellenaban un formulario con el número de tarjetas repartidas y aceptadas, para monitorizar las intervenciones. Se realizaron 44 salidas en diferentes espacios de Barcelona donde se repartieron más de 1.500 tarjetas.

Figura 1. Resumen gráfico de los siete bloques estratégicos del reclutamiento de participantes en TESTATE C PLUS.

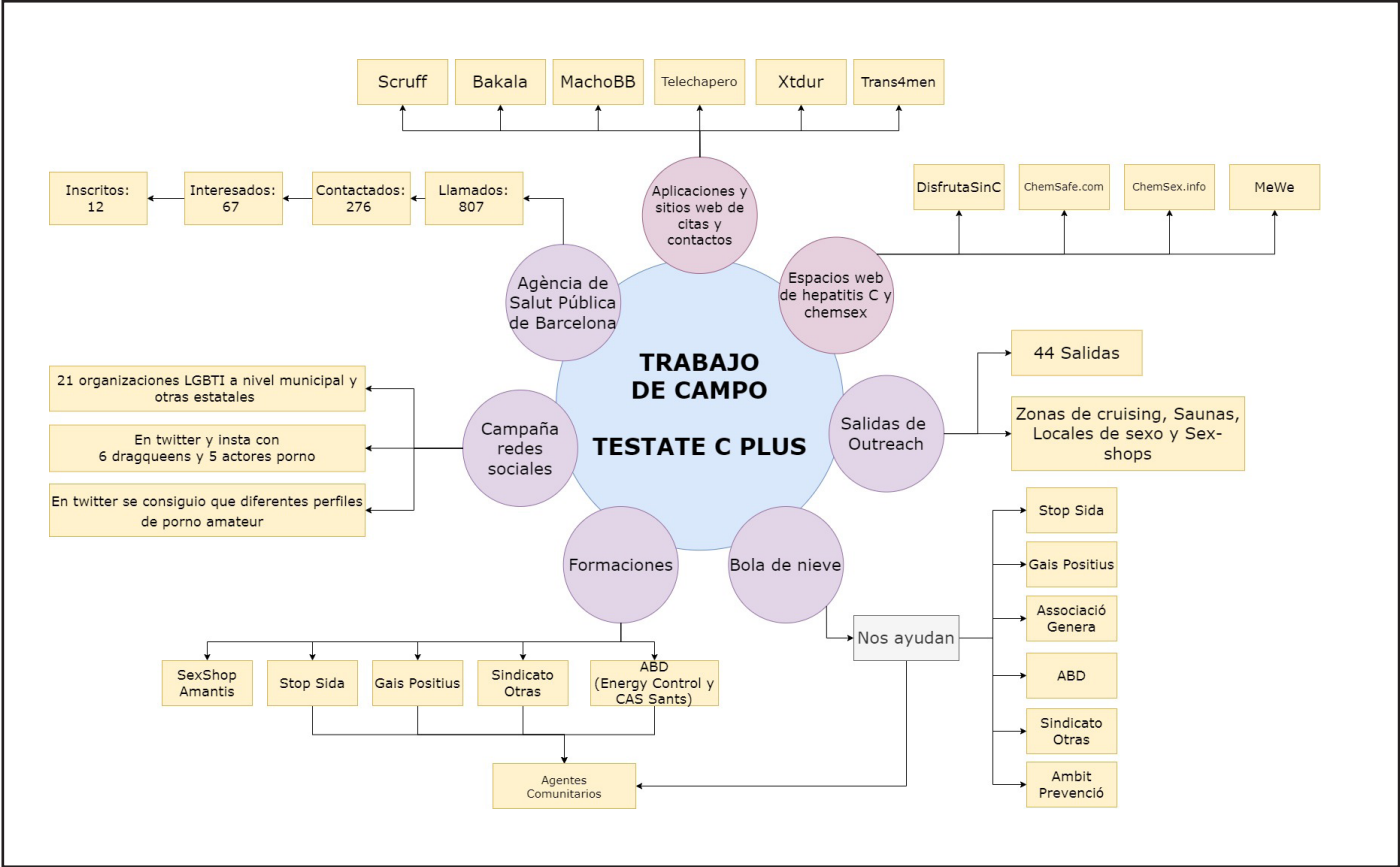
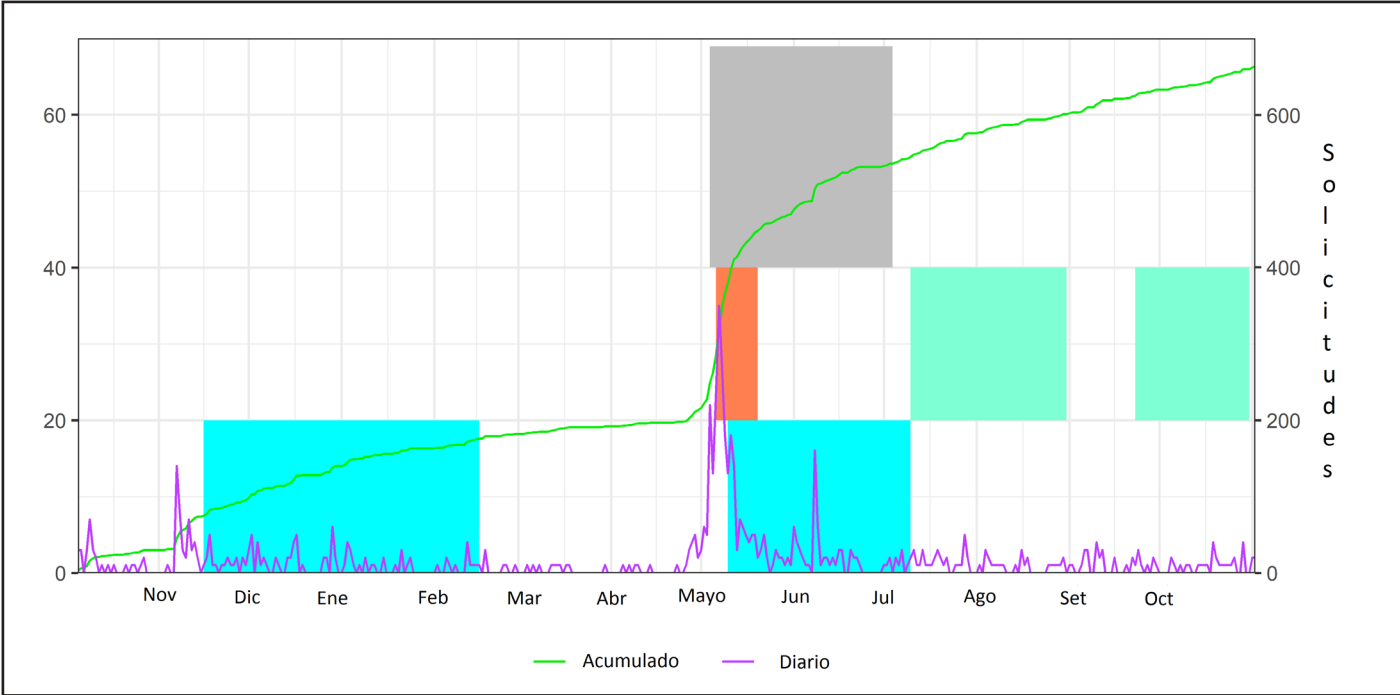


Figura 2. Gráfico de solicitudes de participantes en TESTATE C PLUS de forma acumulada (verde) y diaria (morado) y de las campañas en las aplicaciones y webs de citas y contactos; dos en azul turquesa (Telechapero.com), dos en verde (Xtudr.com), tres conjuntas en gris (Bakala, Transformen y MachoBB) y una en naranja (Scruff).



Formaciones a agentes de salud

Se impartieron formaciones a la población diana, voluntarios y técnicos de ONG sobre el proyecto y estrategias de reducción de riesgos del VHC. Se realizaron conjuntamente con diferentes ONG y también en los Centros de Atención y Seguimiento de las Drogodependencias, que dinamizaban grupos terapéuticos de personas con VIH o de personas que practican *chemsex*. Se impartió un taller telemático con un conocido *sex-shop*. Las formaciones realizadas permitieron generar una bola de nieve con los participantes.

Bola de nieve

La bola de nieve es una técnica no probabilística en la cual los individuos seleccionados reclutan nuevos participantes entre sus conocidos. Así, las personas formadas hacían de agentes comunitarios, con el objetivo de dar autonomía al colectivo. Se distribuyeron tarjetas informativas en cada formación y los asistentes las repartían. Se realizó una bola de nieve telemática a través de grupos de Telegram y Whatsapp, distribuyéndose un texto con una imagen y el enlace del proyecto.

Campañas en RRSS

Se generó un perfil en Twitter (@testate_vih_its) y se establecieron colaboraciones con organizaciones LGBTI+ para la divulgación, algunas de ellas con competencias a nivel municipal y otras a nivel de todo el Estado español. Además, diversos referentes de la comunidad de GBHSH y mujeres trans, como *drag queens* y estrellas porno gay, ayudaron publicando tuits o videos promocionales de TESTATE. Dado que Twitter es una red sin censura pornográfica, se solicitó la colaboración a perfiles amateur con un gran número de seguidores, para que hicieran promoción.

Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB)

La ASPB colaboró en el reclutamiento realizando llamadas telefónicas invitando a participar a GBHSH que ya habían ido a hacerse la prueba de VHC con ellos anteriormente. A aquellas personas que mostraron interés en el estudio se les envió vía Whatsapp/SMS el enlace a la página web de testate.org.

Resultados

Finalmente, el total de reclutados durante el estudio fue de 657 personas que solicitaron el kit de autorecogida de muestra del VHC.

Conclusiones y recomendaciones

El reclutamiento en las poblaciones clave y vulnerables para VHC es difícil y en tiempos de COVID aún más. Durante la pandemia el trabajo de campo se vio limitado por el confinamiento, el toque de queda y el cierre de los espacios de ocio. La captación de participantes fue un reto, ya que incluso cuando los locales abrieron tuvieron limitaciones horarias, había baja afluencia o incluso algunos habían cerrado. Por lo tanto, se buscó alternativas a los lugares habituales. Un elemento clave para garantizar la viabilidad y aceptabilidad fue el trabajo conjunto con las organizaciones comunitarias y el mismo colectivo al que se dirigía el estudio. El conocimiento de la población diana hizo explorar nuevas oportunidades de forma creativa, es así como se acabó trabajando en espacios de cruising, sex-shops o diferentes espacios telemáticos, tanto blogs como aplicaciones. Poder diversificar las intervenciones, tanto presenciales como telemáticos, fue imprescindible.

Fue fundamental la colaboración de los gerentes y el personal de los locales, así como de los referentes de la comunidad GBHSH, como *drag queens*, estrellas del porno o gestores de las aplicaciones y webs de contactos. Todos ellos resultan clave en la promoción de la salud de los GBHSH y mujeres trans.

Contribuciones de autoría

Todas las personas firmantes participaron en la elaboración de la nota de campo. H Martínez-Riveros escribió la primera versión y la edición final, que fue revisada por C. Agustí y J. Casabona. J. Mena, R. Mora, L. Villegas, J. Hernández, M. Vázquez y Q. Roqueta han participado en el diseño del trabajo de campo. M Montoro-Fernández, Y. Díaz y S. Moreno hicieron el estudio estadístico de la nota de campo. P. Romano y E. Muntada trabajaron en la comunicación tanto interna como externa. J. Colom colaboró con su experiencia en la totalidad de la prueba piloto. Todas las personas firmantes han leído y aprobado la versión final antes de ser enviada para su publicación.

Financiación

La prueba piloto de TESTATE C PLUS ha sido financiada bajo la beca de la convocatoria COMMIT-LegaC de Gilead Sciences y el del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Gema Ballega, Juan Rus, Marina Herrero, Pili Bonamusa, la Dirección General del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Associació

Benestar i Desenvolupament y Gilead Sciences. A Elena Longares, Jordi Garo y Abel Huete su ayuda para poder colaborar con las saunas y sexshops de Barcelona. A los gerentes de los locales y las aplicaciones y web de citas y contactos y a los referentes de la comunidad – *drag queens*, actores porno amateur y profesionales - que nos han ayudado en el trabajo de campo y a las personas voluntarias que ayudaron en el reclutamiento de los participantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chan DPC, Sun HY, Wong HTH, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis*. 2016;49:47-58.
2. Fernández-Dávila P. "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Rev Multidiscip del Sida*. 2016;4:41-65.
3. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65:S33-S45.
4. Impacto de la COVID 19 en hombres gais, bisexuales y otros HSH según patrón de consumo de drogas. Póster presentado en la reunión virtual de Seisida. ¿Separados por la covid-19 pero más juntos que nunca? celebrada el 5 y 6 de octubre de 2021. https://www.seisida.net/reunion2021/wp-content/uploads/2021/10/SEISIDA2021_P_04_Cinta-Folch.pdf; 2021 [consultada 28/03/2022].
5. Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D and The EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(47):2001943. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001943. PMID: 33243354; PMCID: PMC7693166.

Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO
→ **END
TB**

/ Barcelona, 22 de març de 2023

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



WORLD TB DAY 2023

YES! WE CAN END TB

#YesWeCanEndTB #WorldTbDay #EndTB

Stop TB Partnership

hosted by
UNOPS

Programa

09,00-10,00 h

Moderadors:

TAULA: TESIS DOCTORALS PREMIADES A LA CONVOCATÒRIA fuitB 2022

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

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

Presentacions:

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

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

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

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

10,00-10,30 h

Café

10,30-12,30 h

Moderadors:

TAULA: PROJECTES EN CURS

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

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

Presentacions:

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

Presentación y datos preliminares.

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

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

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

Mejoras en la atención integral centrada en el paciente en Servicios Clínicos los últimos 30 años.

Xavier Casas. *Serveis Clínic. Barcelona.*

La situación del proyecto INTENSE-TBM en África.

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

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

12,30-14,45 h

Moderadors:

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

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

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

Presentacions:

El legado artístico de los sanatorios antituberculosos.

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

Art against tuberculosis.

Paulina Siniatkina. *Artist and activist, TBpeople.*

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

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

MESA I: TESIS DOCTORALES PREMIADAS EN LA CONVOCATORIA fuiTB 2022

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

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

Marta Arch

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

Correspondencia:

Marta Arch

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

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

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

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

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

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

Sílvia Brugueras Torrella

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondència:

Sílvia Brugueras

E-mail: silviabruquerastorrella@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MESA II: PROYECTOS EN CURSO

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

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

José María García-García

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

Correspondencia:
 José María García-García
 E-mail: josemariagarcia@separ.es

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

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

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

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

Correspondencia:
 Maria Vidal
 E-mail: mvidal@igtp.cat

Introducció i objectius

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

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

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

Materials i mètodes

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

Resultats

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

Conclusions

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

Bibliografia

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

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

Xavier Casas

Neumología. Serveis Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

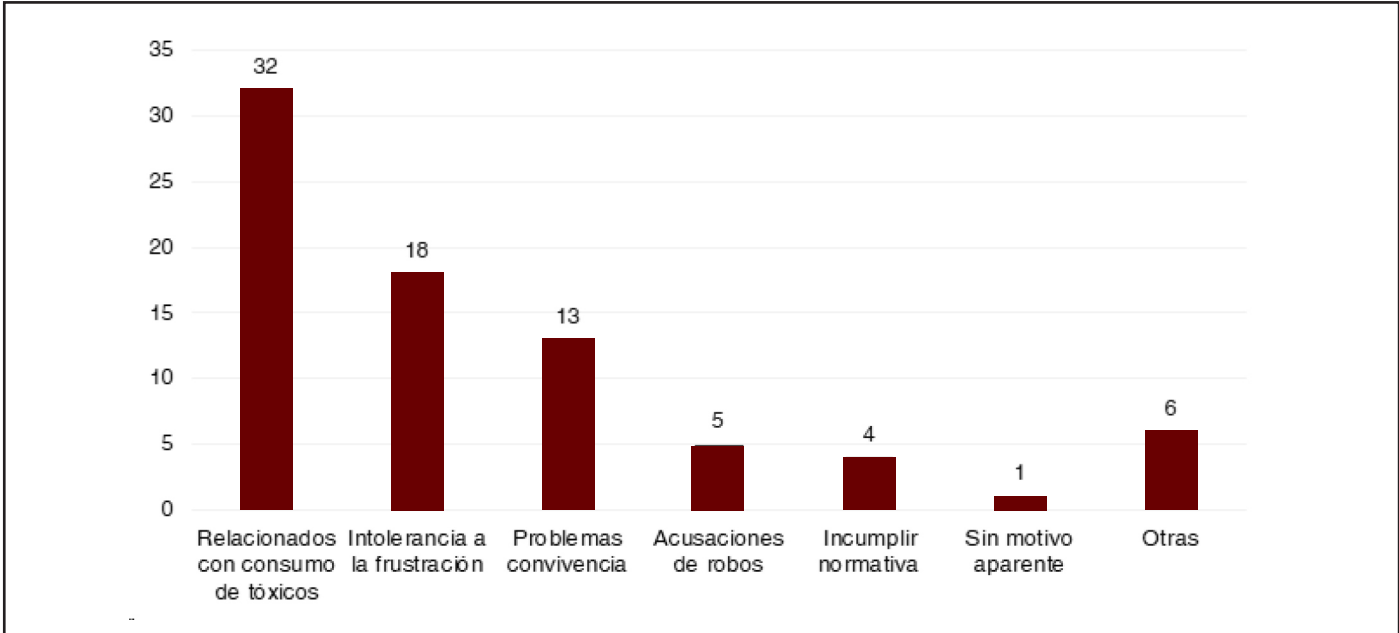
Se ha enfatizado medidas de prevención como las reuniones interdisciplinares del equipo con el paciente de forma precoz, detectándose desde un inicio eventos centinela y consumo de tóxicos para así reducir el riesgo de conducta agresiva en el centro y que ponga en peligro la convivencia y armonía entre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

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

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

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

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



Bibliografía

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

Updates on the INTENSE-TBM project

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

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

Correspondencia:

Juan Ambrosioni

E-mail: jambrosioni@intramed.net

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

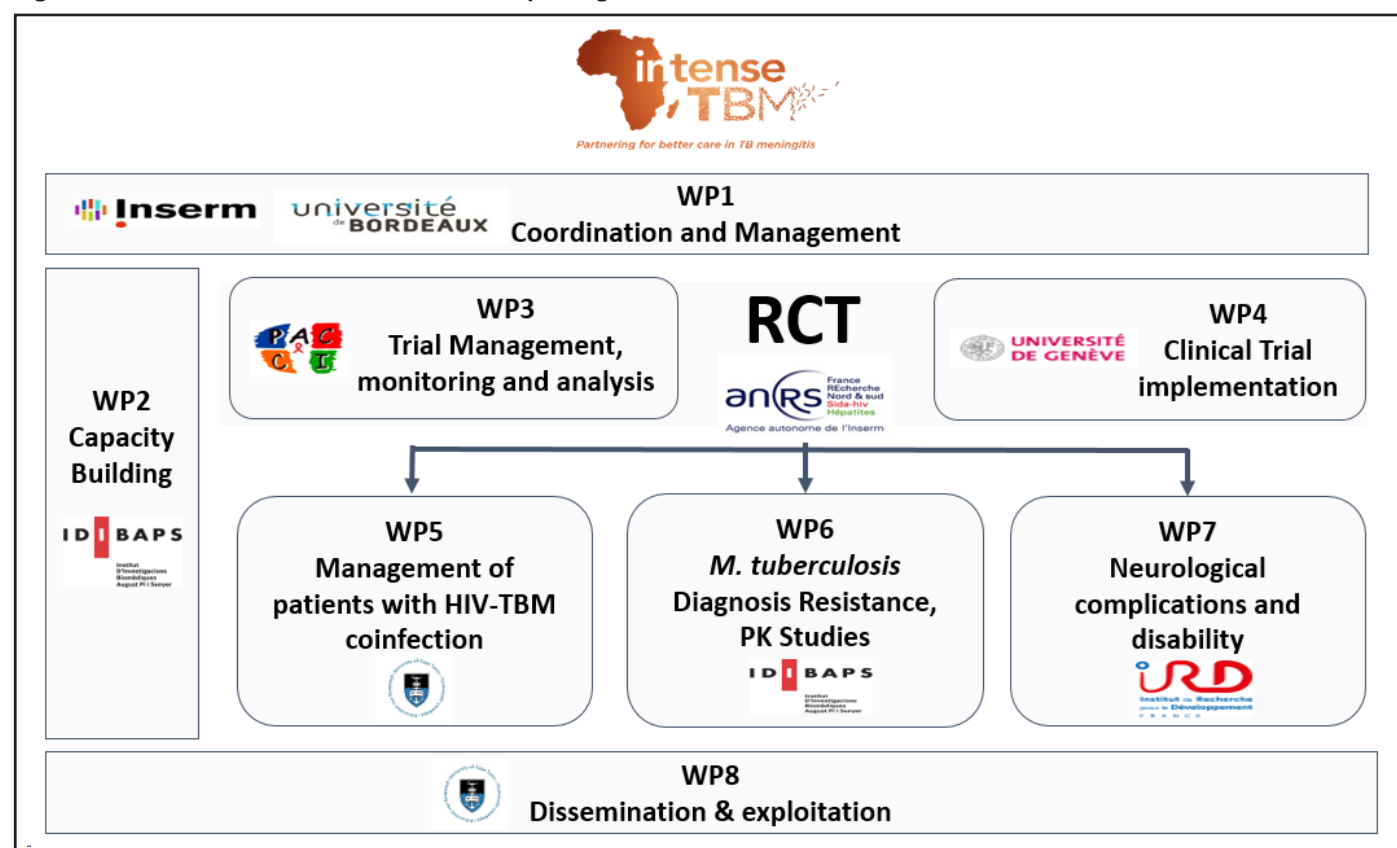
The most common clinical presentation is pulmonary TB, which affects the lungs, although other organs are susceptible to extrapulmonary TB. The most severe and disabling form of TB is tuberculous meningitis (TBM), which causes illness in at least 100,000 people each year. In areas of high TB/human immunodeficiency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

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

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

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

Figure 1. INTENSE-TBM consortium and workpackages.



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

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

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

References

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

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

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

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

El legado artístico de los sanatorios antituberculosos

Miquel Falguera Sacrest

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

Correspondencia:

Miquel Falguera

E-mail: miqfalguera@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

Art against Tuberculosis

Paulina Siniatkina

Artist, Activist, TB survivor.

Correspondencia:

Paulina Siniatkina

E-mail: paulinasiniatkina@gmail.com

Introduction, my story

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

Tuberculosis' biggest problem

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

The power of Art

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

How to implement this

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

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



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

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

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

Fco. Javier García Pérez

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

Correspondencia:

Fco. Javier García Pérez

E-mail: javigarpe2002@yahoo.es

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

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

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

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

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

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

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a redaccion@esmon.es acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.

Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Editoriales

Enfermedades Emergentes suele solicitar las editoriales, pero los autores también pueden proponerlas. El texto deberá tener entre 1.500 y 2.000 palabras y un máximo de 15 referencias, sin tablas ni figuras y como máximo deberán firmarlo 2 autores.

Originales

Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4. El número máximo de Tablas y/o Figuras será de 5.

Originales breves

Seguirán la misma sistemática que los Originales, pero reducidos a un máximo de 1.700 palabras con un resumen de 200 palabras. Deberán tener un máximo de 15 referencias bibliográficas y 3 Tablas y/o Figuras.

Revisiones

Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

Comunicaciones

Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas.

Casos clínicos

Presentación de casos de interés como patologías emergentes. Ha de contener un máximo de 2.000 palabras y entre 10 y 15 referencias bibliográficas y un máximo de 3 figuras o tablas o fotografías. La extensión del resumen no puede superar las 200 palabras. El número máximo de autores es de 6.

Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Revisiones históricas

Trabajo donde se realiza una reseña con carácter histórico de una enfermedad reemergente, tanto del estudio de los conocimientos hasta su práctica médica a lo largo del tiempo.

Personajes históricos

Incluirán una descripción de los hechos más significativos relacionados con enfermedades infecciosas o de interés para la salud pública de personajes ya desaparecidos. Su extensión será entre 500 y 1.000 palabras, y podrá incluir un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Notas de campo

En esta sección se considerarán las experiencias sobre el terreno, a nivel comunitario, de intervenciones que sean relevantes para la prevención y control de las enfermedades emergentes.

La extensión será de 1.200-1500 palabras más un resumen de 150 palabras. Se podrán incluir un máximo de 2 tablas o figuras y 10 referencias bibliográficas.

Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones o críticas de libros.

Presentación de manuscritos

Los textos se presentarán en formato Word. Las imágenes se enviarán en archivos independientes en formato JPG (sin incrustar en el documento de texto). Las tablas también se enviarán en formato Word. Primera página debe contener:

- El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
- Nombre y primer apellido de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados denominados: Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

Texto

Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En el caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

Originales

Introducción: Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

Material y métodos: En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

Resultados: Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

Discusión: En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

Agradecimientos: Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

Citas bibliográficas: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

- Artículo estándar: 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.
- Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med*. 1986; 104:118-20.
- Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

- Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
- Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
- Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ, Van Rooyen CE/eds. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
- Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

Se entenderán como figuras las fotografías y las gráficas o esquemas. Irán numeradas de manera correlativa y en conjunto como figuras. Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración en números arábigos.
- Enunciado o título correspondiente.
- Una sola tabla por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

Aceptación de manuscritos

El Comité de Redacción se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario. La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, online, soporte informático o audiovisual así como en cualquier otro formato, incluso con finalidad promocional o publicitaria y/o para la realización de productos derivados), para un ámbito territorial mundial y para toda la duración legal de los derechos prevista en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. En consecuencia, el autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, por parte de Esmon Publicidad S.A.

Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO
→ END
TB

/ Barcelona, 22 de març de 2023

/fuiTB

fundació uiTB

fundación uiTB

foundation uiTB



WORLD TB DAY 2023

YES! WE CAN END TB

#YesWeCanEndTB #WorldTbDay #EndTB

Stop TB Partnership

hosted by
UNOPS