

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 15 NÚMERO 3 / 2016 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

VI Jornada de Enfermedades Emergentes

Mesa I: Zika

Mesa II: Infecciones de transmisión sexual (ITS), drogas y sexo: combinaciones emergentes

Mesa III: Brotes epidémicos

Ponencia de clausura: Memorias de un cooperante

XX Congreso Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: Estrategias para el control de la TB

Mesa: VIH

Mesa: Factores de riesgo

Mesa: Investigación y cooperación en TB

Mesa: Programas de TB

Mesa: Pediatría y obstetricia

Mesa: Novedades en métodos diagnósticos y en tratamiento

Mesa: Brotes de TB

Conferencia de clausura: Rembrandt and tuberculosis – how TB influenced fine arts

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

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

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

SUMARIO

VI Jornada de Enfermedades Emergentes

Mesa I: Zika

Vigilancia en humanos.

Esteve Camprubí.....111

Complicaciones del virus Zika. Protocolo actuación ante casos de neonatos expuestos y/o infectados.

Victoria Fumadó. Hospital Universitari Sant112

Vigilancia y control vectorial.

Rubén Bueno113

Citizen Science Against Globalized Mosquito-Borne Diseases.

JRB. Palmer, A. Oltra, F. Collantes, J. Delgado, J. Lucientes, S. Delacour, M. Bengoa, R. Eritja, MA. Community, F. Bartumeus.....115

Mesa II: Infecciones de transmisión sexual (ITS), drogas y sexo: combinaciones emergentes

Utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en centros de ITS. Experiencia en la unidad Drassanes H.U. Vall d'Hebron, Barcelona.

Mateu Espasa116

BCN Checkpoint: el papel de la comunidad en la detección temprana del VIH y las otras ITS.

Ferran Pujol118

Los modelos de Unidades de ITS en Londres. Chemsex y PrEP.

Gary Whitlock.....119

Intervenciones en saunas gay.

Constanza Jacques, María José Santomà, Llanos Roldán, Anna de Andrés, Manuel Fernández, Silvia Martin, Elia Diez, Patricia García de Olalla.....120

Mesa III: Brotes epidémicos

Repercusiones en Barcelona de un brote de gastroenteritis por Norovirus.

Àngels Orcau, Roser González, Montse Cunillé, Montse Ricard.....122

Varicela.

Paloma Carrillo.....124

La comunicación en las crisis de salud pública.

Antoni Trilla126

Ponencia de clausura

Memorias de un cooperante.

Jaume E. Ollé.127

XX Congreso Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: Estrategias para el control de la TB

Barcelona declaration on tuberculosis.

Jose L. Castro 134

Evolución del plan de erradicación de TB bovina y brotes de los últimos años en Catalunya.

Allepuz A, Vidal E, Pérez de Val B..... 134

PCR-based diagnosis of TB in German hospitals – a cost-benefit analysis.

Roland Diel..... 136

Novedades en el tratamiento de la tuberculosis.

José A. Caminero..... 137

Mesa: VIH

Innovaciones en la epidemiología molecular del VIH y de la TB.

Iñaki Comas..... 139

Actualización del documento de consenso de GESIDA sobre profilaxis y tratamiento de la TB en los pacientes con infección VIH.

Federico Pulido..... 140

Multidrug-resistant (MDR)-TB in HIV-infected children.

H. Simon Schaaf..... 142

The Global Fund Support to fight Tuberculosis and TB/HIV.

Anna Scardigli 143

Mesa: Factores de riesgo

Diabéticos con tuberculosis o tuberculosos con diabetes... ¿Por dónde empezamos?.

Josep Franch, Antonio Moreno-Martínez..... 148

Prevalencia e incidencia de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario.

Enrique J. Vera-Remartínez, Julio García-Guerrero 151

Tuberculosis y factores de riesgo.

Javier García..... 153

Mesa: Investigación y cooperación en TB

Epidemiological trends in Eastern Europe – TB and migration.

Timo Ulrichs..... 154

Oportunidades de financiación en el Tercer Programa de Salud UE (2014-2020)

María José González de Suso 155

TBVAC2020 y EMI-TB.

Pere Joan Cardona 157

Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de la SEPAR

José María García García 158

Mesa: Programas de TB

Estimación de los casos de tuberculosis y costos evitados en EUA durante las últimas dos décadas.
Kenneth G. Castro..... 160

Tuberculosis – Portuguese cities.
Raquel Duarte 161

Tuberculosis en Birmingham.
Martin Dedicoat..... 161

30 años del Programa de Tuberculosis de Barcelona (1986-2016).
Joan A. Caylà, Angels Orcau 162

Mesa: Pediatría y obstetricia

Treatment of drug-susceptible tuberculosis in children.
H. Simon Schaaf 165

Pregnancy and tuberculosis.
Graham H. Bothamley..... 166

Cribado en niños.
Antoni Soriano-Arandes 167

Uso de dosis fijas medicamentosas en el niño, ¿qué hay de nuevo?.
Antoni Noguera-Julian, Ferran Bossacoma, Clàudia Fortuny 170

Mesa: Novedades en métodos diagnósticos y en tratamiento

IGRAs’ evolution.
José A. Dominguez..... 172

C-Tb skin test: next steps.
Morten Ruhwald..... 174

The future of latent TB screening.
Ajit Lalvani 175

Rifapentine (Priftin®): A significant step forward in Tuberculosis control.
Marilyn Maroni..... 175

Mesa: Brotes de TB

Brote de tuberculosis: la importancia de los bares en los estudios de contactos.
Pere Godoy, Miquel Alsedà, Miquel Falguera, Teresa Puig, Pilar Bach, Marió Monrabà, Anton Manonelles..... 177

Emergence of tuberculosis disease by Mycobacterium bovis-BCG in cancer patients without intravesical BCG Instillation.
Yolanda Meije, Àngels Orcau 179

The SH-TBL Project: Study of TB lesions obtained in Therapeutical Surgery.
Cristina Vilaplana 181

Conferencia de Clausura

Rembrandt and tuberculosis – how TB influenced fine arts.
Timo Ulrichs..... 182

Normas de publicación

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

VI Jornada de

ENFERMEDADES EMERGENTES

24 de octubre de 2016
de 9 a 15 horas

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

Organización: Fundación de la Unidad de
Investigación en Tuberculosis
de Barcelona (UITB)



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

Programa VI Jornada de Enfermedades Emergentes

- 9-9,10 h. **Presentación**
Gemma Tarafa. *Comissionada de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona. Barcelona.*
Joan A. Caylà. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
- 9,10-10,45 h. **Mesa I: Zika**
Moderadores: Tomás Montalvo. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
Israel Molina. *Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*
- Vigilancia en humanos**
Esteve Camprubí. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
- Complicaciones del virus Zika. Protocolo actuación ante casos de neonatos expuestos y/o infectados**
Victoria Fumadó. *Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*
- Vigilancia y control vectorial**
Rubén Bueno. *Director Técnico de Lokímica. Miembro de la Junta Directiva de la European Mosquito Control Association (EMCA). Valencia.*
- Citizen Science Against Globalized Mosquito-Borne Diseases**
Frederic Bartumeus. *Profesor de Investigación ICREA (CEAB-CSIC & CREAM). Blanes.*
- 10,45-11,15 h. Café
- 11,15 a 12,50 h. **Mesa II: Infecciones de transmisión sexual (ITS), drogas y sexo: combinaciones emergentes**
Moderadores: Mercè Alsina. *Hospital Clínic. Barcelona.*
Patricia García de Olalla. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
- Utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en centros de ITS. Experiencia en la unidad Drassanes H.U. Vall d'Hebron, Barcelona**
Mateu Espasa. *Laboratori Unitat Drassanes. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
- BCN Checkpoint: el papel de la comunidad en la detección temprana del VIH y las otras ITS**
Ferran Pujol. *Projecte dels NOMS-Hispanosida. Barcelona.*
- Los modelos de Unidades de ITS en Londres. Chemsex y PrEP**
Gary Whitlock. *Chelsea and Westminster Hospital. Londres.*
- Intervenciones en saunas gay**
Constanza Jacques. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
- 12,50 a 14,25 h. **Mesa III: Brotes epidémicos**
Moderadores: Juan P. Horcajada. *Hospital del Mar. Barcelona.*
Tomás Pumarola. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
- Repercusiones en Barcelona de un brote de gastroenteritis por Norovirus**
Àngels Orcau. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
- Brotes por enterobacterias productoras de carbapenemasas**
Joaquín López Contreras. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*
- Varicela**
Paloma Carrillo. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Estocolmo.*
- La comunicación en las crisis de salud pública**
Antoni Trilla. *Hospital Clínic. Barcelona.*
- 14,25 a 15,00 h. **Ponencia de clausura**
Moderadores: Joan Pau Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Serveis Clínics. Barcelona.*
- Memorias de un cooperante**
Jaume E. Ollé. *Associació Catalana pel Control de la Tuberculosi al Tercer Món. Barcelona.*

MESA I. Zika

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

Israel Molina. *Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Vigilancia en humanos

Esteve Camprubí

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

Correspondencia:

Esteve Camprubí

E-mail: ecamprub@aspb.cat

Antecedentes/Objetivos

La expansión por América, concretamente Brasil, del virus Zika, ha sacado a la luz mediática la emergencia de nuevos y viejos patógenos transmitidos por artrópodos. Existe preocupación por la aparición de casos autóctonos ya que la presencia de un vector competente y de huéspedes virémicos se dan simultáneamente en la ciudad de Barcelona. En el año 2013 se inició en la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB) un programa piloto de vigilancia de las arbovirosis organizado a nivel humano y vectorial, con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión. En el caso del Zika, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ ha declarado el 1 de febrero de 2016 que esta epidemia constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional. El objetivo de esta comunicación es describir el sistema, exponer los principales resultados y evitar la transmisión autóctona.

Métodos

La aparición de un nuevo caso sospechoso de Zika o alguna de las arbovirosis es notificada al Servicio de Epidemiología (SEPID) por los centros sanitarios que reciben al posible caso. El SEPID recibe los casos, determina si el paciente se podría encontrar en fase virémica y efectúa una encuesta epidemiológica especialmente diseñada. Este cuestionario incluye preguntas sobre la región visitada, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, antecedentes de picaduras, los lugares visitados y contactos durante el período virémico, además de otra información

clínica y los datos personales del paciente. Clínicamente muchos casos son asintomáticos y el diagnóstico ofrece dificultades con otras arbovirosis. Los casos en período virémico en el territorio, y, por tanto, con capacidad de transmisión, son comunicados al Servicio de Vigilancia y Control de Plagas Urbanas (SVIPLA) de la propia ASPB que contacta con la persona para realizar una inspección entomológica en su domicilio y vía pública adyacente y valorar la realización de esta en otros lugares visitados, con el objetivo de detectar y disminuir la presencia del vector (*Aedes Albopictus*) para minimizar una posible transmisión.

Resultados

En el año 2014 llegaron 70 casos de arbovirosis importados a la ciudad de Barcelona, siendo 50 casos de dengue y 20 de chikungunya. 29 llegaron en fase virémica, 15 de dengue y 14 de chikungunya. En el año 2015 llegaron 93, 49 de dengue y 44 de chikungunya. De estos, 51 llegaron en fase virémica, 29 de dengue y 22 de chikungunya². A partir de estos casos, el SVIPLA realizó 29 inspecciones entomológicas en 2014 y 27 en 2015, encontrando actividad vectorial en 5 de las inspecciones a domicilios y en 16 de las inspecciones en vía pública.

A partir de enero de 2016 se efectúa el mismo procedimiento añadiendo los casos de Zika teniendo especial énfasis en los aspectos relacionados con las microcefalias³ y otras graves alteraciones cerebrales en recién nacidos de madres afectadas por virus Zika (VZ)⁴. También el incremento de los casos de síndrome de Guillain –Barre y de confirmación de VZ asociado a este síndrome.

Conclusiones

Existe un riesgo real de transmisión autóctona por la coincidencia de pacientes en fase virémica y la presencia del vector competente. La vigilancia epidemiológica de los casos importados de arbovirosis, en este caso de Zika, debe ser efectiva y rápida para poder evaluar el riesgo de transmisión autóctona y poner en marcha los protocolos de actuación que permitan detectar arbovirus en zonas no endémicas y reducir el riesgo de transmisión. También conviene valorar asimismo el impacto de los medios de comunicación y evitar alarmas innecesarias⁵.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. *Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del virus de Zika y aumento de enfermedades neurológicas y las malformaciones congénitas*. Geneva. OMS. 1 de febrero de 2016.
2. Dengue, Chikungunya and Zika and mass gatherings: what happened in Brasil, 2014. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:7-8
3. Rubin Ej, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374:984-5.
4. *Protocol d'actuació davant de la infecció pel virus de Zika en l'àmbit obstètric i pediàtric de Catalunya*. Actualització 20 de juliol de 2016. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.
5. Caylà JA. Epidemias mediáticas: una reflexión para la salud pública. *Gac Sanit*. 2009;23:362-4.

Complicaciones del virus Zika. Protocolo actuación ante casos de neonatos expuestos y/o infectados

Victoria Fumadó

Patología Importada. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia:

Victoria Fumadó

E-mail: Vfumado@hsjdbcn.org

La infección por el virus Zika (VZ) a excepción en las gestantes, no implica gravedad, pero en ocasiones puede existir manifestaciones neurológicas, sobre todo se han descrito casos de Síndrome de Guillain-Barré.

En nuestro medio no se han descrito casos autóctonos, por lo que resulta fundamental identificar a las gestantes expuestas al virus de Zika, con el fin de proceder a su evaluación y seguimiento para la detección de la transmisión vertical. Es muy importante el seguimiento de todos los neonatos-lactantes expuestos e infectados, con el fin de determinar el potencial impacto a medio y largo plazo de la infección.

El diagnóstico del recién nacido, tras la confirmación o sospecha de la enfermedad materna, se realiza mediante:

- Detección genoma del VZ en líquido amniótico, placenta, cordón umbilical.

- Presencia de alteraciones ecografía/neurosonografía fetal sugestivas de infección VZ (descartadas otras infecciones congénitas).
- Serología: Ig M en sangre o LCR.
- Detección del genoma VZ: probablemente negativa (persiste poco tiempo) en orina/LCR.

El fenotipo de los recién nacidos y lactantes con infección congénita por virus Zika determina un cuadro dismórfico, que se caracteriza por alteraciones del cráneo, la piel, las articulaciones y el SNC.

Las unidades de Patología Importada y Medicina Tropical están realizando un gran esfuerzo de seguimiento de todos los casos para su descripción y mejora del conocimiento.

Vigilancia y control vectorial

Rubén Bueno

Departamento de Investigación y Desarrollo (I+D), Laboratorios Lokímica. Valencia.

Correspondencia:

Rubén Bueno Marí

E-mail: rbueno@lokimica.es

ruben.bueno@uv.es

Las enfermedades de transmisión vectorial son un problema creciente a nivel mundial y para su control se requiere de un abordaje multidisciplinar que englobe a expertos en medicina (tanto clínica como epidemiológica), pero también a especialistas en parasitología, virología, bacteriología y entomología¹. De las sesenta Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) que existen actualmente en España, diez requieren de la participación de un artrópodo vector para completar el ciclo de infección natural hasta el ser humano. Entre estos insectos y arácnidos hematófagos, destacan sobremanera los mosquitos y las garrapatas.

En el marco de la constatación o simple previsible aparición de una enfermedad de transmisión vectorial en un territorio concreto, la instauración de un programa de vigilancia y control vectorial es esencial, tanto para la evaluación como para la minimización de riesgos. Si el contexto es un ámbito urbano, con la presencia de un vector capaz de reproducirse exponencialmente en apenas unos días si los requerimientos termohídricos son adecuados y que además exhibe unas preferencias tróficas claramente antropófilas, y a ello le añadimos también la existencia de un virus que se replica rápida y eficientemente en dicho vector y en el hombre, se dispone entonces de todos los elementos necesarios para poder desencadenar episodios de circulación activa de estos arbovirus de posible afección humana. Un ejemplo actual de este escenario es el del virus Zika, transmitido por diversas especies del género *Aedes* que tienden a proliferar en el entorno urbano, como *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*,

El *Ae. albopictus*, comúnmente conocido como mosquito tigre, es un potencial vector de Zika, dengue y chikungunya, que se detectó por primera vez en España en 2004 en la provincia de Barcelona y que actualmente ha colonizado ya todas las provincias litorales mediterráneas del país, así como otros territorios del norte peninsular². En el ámbito de titularidad pública de nuestras ciudades, suele encontrar en los imbornales de recogida de aguas pluviales a sus principales criaderos. Otras estructuras de la vía pública que ocasionalmente pueden acumular agua sin un

tratamiento adecuado, como fuentes ornamentales en desuso, y diversos microambientes propios de zonas ajardinadas como agujeros de árboles en los que puede quedar retenida cierta cantidad de agua, pueden ser también puntos de cría secundarios del vector en nuestras urbes. Ya en el ámbito privado, es donde el mosquito tigre puede encontrar el más amplio abanico de posibilidades para reproducirse, aprovechando pequeños recipientes domésticos, enseres de jardinería, arquetas de riego, etc. La configuración y estructura urbanística de cada barrio, distrito e incluso ciudad, serán las que marcarán el potencial grado de influencia de los espacios públicos en comparación con los privados en la incidencia poblacional del mosquito tigre. Por los estudios actuales y las evidencias recabadas en numerosas ciudades, suelen ser los entornos privados en los que se concentra la mayor parte de la problemática de proliferación del mosquito tigre, de ahí la importancia de la transmisión de información a la ciudadanía y sensibilización social en la lucha antivectorial.

En cualquier caso, es responsabilidad municipal disponer de un Programa de Vigilancia y Control Vectorial, que abarque una fase continua de diagnóstico de la situación del vector (el cual debe ser monitorizado constantemente en las zonas de riesgo o puntos más críticos de proliferación en el territorio de trabajo para poder inferir posibles riesgos sanitarios asociados), tratamientos específicos mediante el empleo de productos biocidas (preferentemente de tipo larvicida para minimizar la emergencia de la fase dañina de los mosquitos que son los ejemplares adultos, y más concretamente las hembras que son las únicas hematófagas), asesoramiento en materia de acciones correctoras que impidan el desarrollo del mosquito tigre (limpiezas, mantenimientos y modificaciones estructurales que evitan la acumulación de agua) y estrategias de comunicación y participación social (involucrar a la ciudadanía en la gestión de vectores en el ámbito privado o doméstico es esencial)³. Como puede apreciarse en la Tabla 1, estos 4 pilares de un Programa de Vigilancia y Control Vectorial (monitorización, empleo de insecticidas, asesoramiento y concienciación social) son primordiales

Tabla 1. Descripción de los niveles de riesgo e intervenciones recomendadas frente a *Ae. albopictus* (extraído de las Guías EMCA/WHO 2013)*.

Nivel Riesgo	Definición	Acciones recomendadas (vigilancia y control)
0	<i>Ae. albopictus</i> ausente	Condiciones climáticas limitan la proliferación de una generación completa. Hibernación de huevos poco probable. No se requieren medidas específicas.
1	<i>Ae. albopictus</i> no detectado	No se puede descartar la hibernación de huevos. Monitorizar posibles puntos de entrada con trampas de oviposición o captura de adultos.
2	Individuos aislados de <i>Ae. albopictus</i> detectados	Intento de eliminación de la población con larvicidas y adulticidas en los puntos positivos.
3	Poblaciones establecidas de <i>Ae. albopictus</i> . Huevos hibernantes / poblaciones homodinámicas	Empleo intenso de insecticidas para tratar de bloquear la extensión y colonización de nuevos territorios. Refuerzo de la monitorización incluyendo zonas circundantes.
4	Densidad crítica de <i>Ae. albopictus</i> : media de 200 huevos por ovitrampa. Quejas ciudadanas recurrentes.	Intervenciones a gran escala con diferentes estrategias (insecticidas y concienciación social) para reducir la densidad del vector. Aumentar el número de trampas por superficie muestreada para disponer de más información poblacional. Intensificación de las acciones de control en propiedad privada y notificación a las autoridades sanitarias.
5	Casos autóctonos de Zika, Dengue o Chikungunya	Comunicación inmediata a las autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Actuaciones larvicidas y adulticidas persistentes en los perímetros de los casos.

para evaluar riesgos y planificar las medidas correctoras a ejecutar más adecuadas en cada caso.

Bibliografía

1. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. ¿Pueden la malaria y el dengue reaparecer en España? *Gac. Sanit.* 2010;24(4):347-53
2. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. La creciente amenaza de las invasiones biológicas de mosquitos sobre la Salud Pública española. *Enf. Emerg.* 2009;11(1):30-5.
3. Montalvo T, Fernández L, Franco S, Peracho V. El programa de vigilancia y control de mosquitos en Barcelona. *Viure en Salut.* 2016;105:15-6.
4. Guidelines for the Control of Mosquitoes of Public Health Importance in Europe. EMCA/WHO. 2013. 41 pp. Disponible en: http://www.emca-online.eu/documents/visitors/EMCA_guidelines_Speyer_2011.pdf

Citizen Science Against Globalized Mosquito-Borne Diseases

JRB. Palmer^{1,2}, A. Oltra^{2,3}, F. Collantes⁴, J. Delgado⁴, J. Lucientes⁵, S. Delacour⁵, M. Bengoa⁶, R. Eritja², MA. Community⁷, F. Bartumeus^{2,3,8}

¹Pompeu Fabra University. ²CREAF, Campus UAB. ³Centre d'Estudis Avançats de Blanes (CEAB-CSIC). ⁴Universidad de Murcia. ⁵Universidad de Zaragoza. ⁶Universitat Illes Balears. ⁷Anonymous citizen scientists collaborating through the Mosquito Alert platform. ⁸Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats.

Correspondencia:

Frederic Bartumeus

E-mail: fbartu@ceab.csic.es

We present a scalable citizen science system with the potential to revolutionize the research, surveillance and management of mosquito-borne diseases by adapting to the complex, human-facilitated spreading processes that characterize many invasions. We show the value of citizen science, focusing on the tiger mosquito in Spain, a potential vector of Zika, Dengue, and Chikungunya. In particular, we demonstrate how citizen science has helped to overcome three key challenges posed by the tiger mosquito invasion: (1) Early warning as the invasion front spreads to new areas, (2) measuring population distribution in terms of human-vector encounter probabilities, and (3) investigating

the human role in dispersal. After only two years of operation, Mosquito Alert has triggered public health and mosquito control protocols in about 174 municipalities. Mosquito Alert estimates of the tiger mosquito population distribution in Spain are comparable to those obtained from traditional surveillance methods, but the Mosquito Alert estimates cover a vastly larger territory and in a scalable manner. The broad geographic coverage of the Mosquito Alert estimates, combined with information on inter-province commuting, allows us to map, for the first time ever, the sources and sinks of tiger mosquito flows in Spain.

MESA II. Infecciones de transmisión sexual (ITS), drogas y sexo: combinaciones emergentes

Moderadores: **Mercè Alsina.** Hospital Clínic. Barcelona.

Patricia García de Olalla. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en centros de ITS. Experiencia en la unidad Drassanes H.U. Vall d'Hebron-Barcelona

Mateu Espasa

Laboratori Unitat Drassanes. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Mateu Espasa

E-mail: mespasa@vhebron.net

Introducción

En la actualidad las infecciones de transmisión sexual (ITS): sífilis, gonococia y VIH, ocupan los tres primeros lugares de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en Cataluña por delante de la tuberculosis. La Unidad de ITS del Programa de Enfermedades Infecciosas Drassanes (UITSD), del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), es el principal centro en Cataluña de cribado y atención a este tipo de patología con unas 10.000 visitas al año. El Servicio de Microbiología del HUVH dispone de una unidad de diagnóstico de respuesta rápida en Drassanes (LRRD), a modo de centro "point of care". Se considera que la mejor forma de abordar las infecciones es obtener un diagnóstico etiológico lo más precoz posible, con las técnicas de microbiología adecuadas. Esto a la vez permite cortar la cadena de transmisión y evitar nuevos casos. En el caso concreto de las ITS existen múltiples pruebas de diagnóstico microbiológico rápido que van desde una simple observación al microscopio hasta técnicas de biología molecular (Guía Diagnóstico ITS, SEIMC 2007).

Objetivo

Explicar la experiencia en la utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido de ITS en el LRRD, dando cobertura a la necesidad asistencial de la UITSD.

Pruebas diagnósticas - metodología/ resultados

El LRRD dispone de un catálogo de pruebas rápidas para el diagnóstico microbiológico de los principales agentes causales de ITS: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Trichomonas vaginalis*, VIH. Además de los agentes productores de vaginitis-vaginosi, no necesariamente de transmisión sexual, como *Candida* sp y *Gardnerella vaginalis*.

La selección de las técnicas se ha realizado conjuntamente con la parte clínica de la UITSD con el objetivo de optimizar recursos y tiempo, siendo coste-eficaces. En la Tabla 1 se muestran las técnicas utilizadas según los cuadros clínicos.

La actividad durante el año 2015 de las pruebas diagnósticas realizadas y el porcentaje de positividad quedaría resumida en la Tabla 2.

El tiempo de respuesta en todos los casos es inferior a la hora permitiendo un tratamiento el mismo día de la consulta reduciendo número de visitas, así como evitando futuros casos.

Las pruebas de biología molecular para la detección de CT/NG están en período de evaluación para su implementación como pruebas de diagnóstico rápido dentro del contexto de un proyecto de abordaje de los pacientes asintomáticos, para el cribado de ITS, con un circuito rápido de entrada directa al laboratorio, autorecogida de muestras e información de resultados vía TIC.

Tabla 1. Técnicas utilizadas según los cuadros clínicos.

Cuadro clínico clínico	Posibles beneficios	Pruebas rápidas					
		T. Gram/ Ex.fresco	C. Oscuro	Sed. orina	PCR NG/CT	Serol. sífilis (RPR)	Serol. rápida: VIH, sífilis
Úlcera anogenital	Tratamiento	+	+		+	+	+
Lesiones cutáneo-mucosas (2º luético)	precoz.					+	+
Uretritis/Cervicitis/Proctitis	Reducir número	+		+	+		+
Vaginitis/Vaginosis	de segundas visitas.	+					*
Estudio contactos asintomáticos	Agilizar estudios				+	**	+
Cribaje ITS población riesgo	de contacto.				+	***	+

*Valorar criterio único

**Si lues previa y contacto

***Si lues previa

Tabla 2. Resumen de la actividad durante el año 2015 de las pruebas diagnósticas realizadas y porcentaje de positividad.

Prueba laboratorio	Total muestras	Resultados positivos
Ac. reagínicos (RPR) <i>T. pallidum</i>	415	67,8%
Exsudado uretral (T. Gram)	401	42,1% (gonorrea)
Exsudado rectal (T. Gram)	44	17,1% (gonorrea)
Exsudado vaginal (T. Gram. Ex. fresco)	138	62,7% (vaginosis)
Sedimento de orina (Ex. fresco)	405	-
Úlcera genital (campo oscuro)	195	37,8%

Conclusiones

La correcta selección de pruebas rápidas de diagnóstico microbiológico, sencillas y coste-eficaces, en una unidad de ITS con gran volumen asistencial permite optimizar recursos y dar una respuesta adecuada al abordaje de las ITS.

Bibliografía recomendada

- Comparison of two Gram stain point-of-care systems for urogenital gonorrhoea among high-risk patients: diagnostic accuracy and cost-

effectiveness before and after changing the screening algorithm at an STI clinic in Amsterdam. *Sex Transm Infect.* 2014 Aug;90(5):358-62.

- Hsieh YH, Hogan MT, Barnes M, Jett-Goheen M, Huppert J, Rompalo AM, et al Perceptions of an ideal point-of-care test for sexually transmitted infections – a qualitative study of focus group discussions with medical providers. *Plos One.* 2010.
- Natoli L, Maher L, Shephard M, Hengel B, Tangey A, Badman SG, et al. Point-of-Care Testing for Chlamydia and Gonorrhoea: Implications for Clinical Practice. *Plos One.* 2014;9(6): e100518.
- Tucker JD, Bien CH, Peeling RW. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:73–9.

BCN Checkpoint: el papel de la comunidad en la detección temprana del VIH y las otras ITS

Ferran Pujol

Projecte dels NOMS-Hispanosida. Barcelona.

Correspondencia:

Ferran Pujol

E-mail: fpujol@hispanosida.com

Los hombres gays, bisexuales, otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las mujeres transexuales (MT) se han visto desproporcionadamente afectados por el VIH desde los inicios de la epidemia. A falta de otras estrategias, la prevención de la transmisión de la infección por vía sexual se ha basado exclusivamente en la promoción del uso del preservativo y la modificación de las conductas. Sin embargo, más de tres décadas después de la irrupción de la epidemia, estas estrategias preventivas no han conseguido estabilizar ni reducir la tasa de infecciones y el número de nuevos diagnósticos en este grupo de población ha experimentado un incremento estadísticamente significativo¹.

Los HSH y las MT constituyen el grupo de población en más riesgo en Europa y el prioritario al que dirigir las intervenciones preventivas. Reducir las nuevas infecciones por VIH en una población con una incidencia tan elevada es algo mucho más complejo que insistir exclusivamente en el uso del preservativo y la promoción de cambios conductuales. Para lograr una prevención más eficaz, se han tenido que implementar estrategias adicionales como el diagnóstico precoz de la infección y la oferta de tratamiento. Esta intervención, conocida como "Test and Offer", es en la actualidad uno de los pilares fundamentales en la prevención de nuevas infecciones, especialmente en los grupos de población más vulnerables. La detección de la infección por VIH en fases muy tempranas e incluso agudas no solamente supone un reto para garantizar un óptimo pronóstico en la evolución de la patología, sino también para detener la cadena de transmisión de nuevas infecciones.

En este sentido, en 2006 la ONG Projecte dels NOMS-Hispanosida puso en marcha BCN Checkpoint, un centro comunitario de referencia en toda Europa, para promover la salud sexual y facilitar el acceso a la detección del VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) a los HSH y las MT, con la intención de ayudar a este grupo de población a superar las diversas barreras que habitualmente encuentra en los sistemas sanitarios convencionales. BCN Checkpoint ofrece servicios desde una perspectiva de pares (entre iguales) y, en sus diez años de existencia, se ha

mostrado muy eficaz en cuanto a los resultados obtenidos a la par que logra una alta satisfacción por parte de sus usuarios, lo que asegura una alta retención de los mismos así como un mejor seguimiento y consecución de objetivos en el continuo de cuidados del VIH. Un estudio del Instituto de Salud Carlos III cualifica el centro comunitario con potencial para constituirse como una opción diagnóstica valiosa especialmente entre los HSH².

En la actualidad, BCN Checkpoint atiende a más de 5.000 personas al año y diagnostica alrededor del 35% del total de casos de VIH que se registran anualmente en Catalunya en este grupo de población³. Además, el centro no solo es capaz de conseguir una alta tasa diagnóstica, sino que además consigue detectar muy precozmente los nuevos casos de infección, con un 65% de los mismos diagnosticado en menos de 12 meses tras haberse producido⁴. Por otra parte, el uso de nuevas tecnologías permite la detección de infecciones en fase aguda a través de pruebas rápidas de carga viral, acortando el periodo ventana y facilitando el tratamiento clínico inmediato, con las ventajas que ello supone tanto para el pronóstico de la evolución de la infección como para la prevención de nuevos casos.

La actividad de BCN Checkpoint no se limita al VIH, sino que ofrece también controles y tratamiento de otras ITS y vacunación contra las hepatitis virales en colaboración con la Agencia de Salud Pública de Catalunya y la Agencia de Salud Pública de Barcelona, respectivamente. Un programa piloto de detección de clamidia y gonorrea conducido en 2015 en el centro BCN Checkpoint en colaboración con la Agencia de Salud Pública de Catalunya, reveló una prevalencia de estas infecciones superior al 20%⁵.

Por otro lado, la implementación y profesionalización de proyectos comunitarios como BCN Checkpoint es parte esencial en la consecución de los objetivos marcados por ONUSIDA en su estrategia *Fast Track* 90-90-90 para el año 2020.

La situación actual en los HSH y las MT es preocupante, tanto en cuanto a la incidencia del VIH como del resto de ITS. Según datos oficiales, más del 60% de las nuevas infecciones por VIH

que se registran en Catalunya se concentran en este colectivo y en la ciudad de Barcelona esta cifra llega a más del 70%. Los datos no son demasiado alentadores. Sin embargo, hay motivos para el optimismo porque hoy contamos con más herramientas para hacer frente a la epidemia de las que disponíamos hasta ahora. Así pues, además de las herramientas tradicionales de prevención, el potencial preventivo ya demostrado por otras estrategias como el "Test and Offer" y la Profilaxis Preexposición (PrEP), sumados a la implementación de programas de cribado oportunista para la detección y tratamiento de las otras ITS, en un paquete conjunto de prevención combinada ofrecida a los grupos de población en más riesgo, puede conducirnos por primera vez en la historia hacia el fin de la pandemia.

Bibliografía

1. HIV/AIDS Surveillance in the European Union and European Economic Area (EU/EEA). European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm; WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-in-Europe-2014.pdf>
2. Belza MJ, Hoyos J, Fernández-Balbuena S, *et al.* Estrategias para promover el diagnóstico precoz del VIH en hombres que tienen sexo con hombres. SEISIDA, Monográfico 2016;4(8).
3. Meulbroek M, Ditzel E, Saz J *et al.* BCN Checkpoint, a community-based centre for men who have sex with men in Barcelona, Catalonia, Spain, shows high efficiency in HIV detection and linkage to care. *HIV Medicine*. 2013;14 (Suppl. 3):25-8.
4. Pujol F, Pérez F, Dalmau-Bueno A, *et al.* El 33% de las casi 1.000 infecciones por VIH en HSH detectadas en BCN Checkpoint son infecciones recientes. XVII Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. San Sebastián Mayo 2015, CO4.2.
5. Coll J, Andreu A, Jané M, *et al.* Prevalence study of asymptomatic STI among Men who have Sex with Men (MSM) in a non-clinical setting in Barcelona. Barcelona: IUSTI 2015.

Los modelos de Unidades de ITS en Londres. Chemsex y PrEP

Gary G. Whitlock

Consultant Physician in Sexual Health and HIV medicine, 56 Dean Street, Chelsea & Westminster NHS Foundation Trust.

Correspondencia:

Gary G Whitlock

E-mail: gary.whitlock@chelwest.nhs.uk

Around 30 sexual health clinics cater for the sexual health needs of almost 9 million people in Greater London, UK. All clinics are funded by the UK National Health Service and as such, provide an open-access, walk-in service that is free-of-charge for the screening of and management of sexually transmitted infections (STIs) including HIV and viral hepatitis and the provision of contraception.

The service at 56 Dean Street is part of the Chelsea & Westminster NHS Foundation Trust and is located in Soho in central London. In 2015, it recorded in excess of 140,000 clinic attendances, two-thirds by men-who-have-sex-with-men (MSM). The service diagnoses roughly one in six of all STIs seen in MSM in the UK and over 520 new HIV diagnoses in 2015. Our HIV cohort currently exceeds 3500 patients.

Risk factors have been identified for HIV acquisition in high-risk MSM from the PROUD study¹. In addition, we have

characterised some of the risk factors of MSM attending 56 Dean Street who are at the highest risk of acquiring HIV including a recent diagnosis of early syphilis² and previous use of HIV post-exposure prophylaxis (PEP)³. We have used this information to identify MSM who attend our service and are at highest risk of HIV infection in order to offer them interventions to reduce their HIV risk including information about and pre-exposure prophylaxis (PrEP) and support for substance use.

I will discuss the service developments that 56 Dean Street has implemented to cater for the needs of its users including:

- Dean Street Express, the UK's first rapid-testing service for asymptomatic STI screening.
- Chemsex support service: a multi-disciplinary approach to the phenomenon of sexualised drug use particularly in the gay community.

- The services for HIV PrEP: the weekly PrEP clinic which provides and monitors branded Truvada and the PrEP monitoring provided for users obtaining PrEP from other sources.
- Services to promote sexual risk reduction including web-based resources for MSM at high risk of HIV acquisition.
- Our recent experience of the management of patients newly diagnosed with HIV^{3,4}.

References

1. Desai M, Gill N, McCormack S, Dunn D, White E, *et al*. Baseline predictors of HIV infection in the no-PrEP group in the PROUD trial. Oral presentation, 22nd Annual Conference of the British HIV Association, 2016.
2. Girometti N, Guttierrez A, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. High HIV incidence in men who have sex with me following an early syphilis diagnosis: Is there room for pre-exposure prophylaxis as a prevention strategy? *Sex Transm Infection* (accepted, 2016).
3. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for post-exposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infection* (in press, 2016).
4. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1 infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther* (in press 2016).

Intervenciones en sauna gay

Constanza Jacques, María José Santomà, Llanos Roldán, Anna de Andrés, Manuel Fernández, Silvia Martín, Elia Díez, Patricia García de Olalla

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Constanza Jacques

E-mail: cjacques@aspb.cat

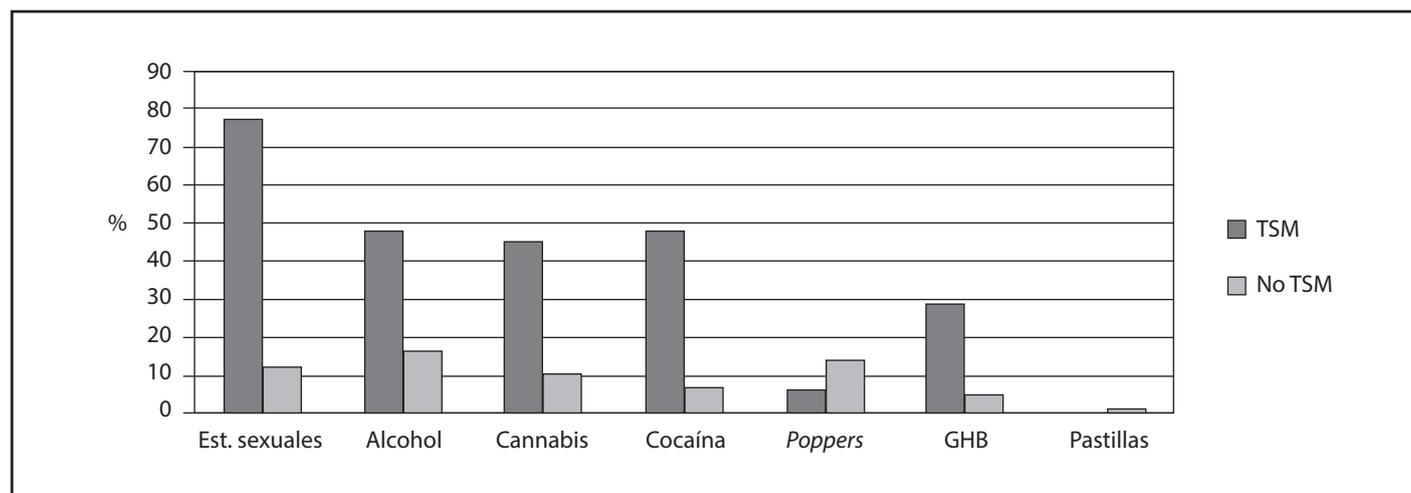
En paralelo al auge del movimiento gay, a la transición democrática en España y a la derogación de determinadas leyes de control moral, se crearon diferentes recursos para el ocio y el consumo dirigidos al colectivo LGTBI+, entre los cuales se encuentran las saunas gay¹. Estos espacios proporcionan encuentros anónimos para que los hombres interactúen social y sexualmente. Están abiertos 24 horas al día, disponen de spa y espacios privados para mantener relaciones sexuales. Estos lugares suelen ser percibidos de riesgo a contraer el VIH y considerados como permisivos sexualmente por los hombres que frecuentan dichos locales^{2,3}.

El Programa Saunas de Barcelona es una intervención de ámbito comunitario que nació en el año 2004 a raíz de un brote de hepatitis A en hombres que frecuentaban dichos locales⁴. En dicho año se inició una campaña de vacunación contra las hepatitis A y B. Posteriormente gracias a la buena aceptación de sus usuarios y de la gerencia de las saunas se fueron introduciendo progresivamente las pruebas rápidas de VIH, sífilis y hepatitis C. Actualmente se ofrece la vacunación y las pruebas in situ preservando en todo momento la confidencialidad. Los

resultados se entregan junto a un *counselling* en la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) en el día y la hora que el usuario escoja. Se realiza una entrevista motivacional en el que se exploran temas como la dificultad de aceptar el deseo sexual por un hombre, la adicción al sexo, el consumo de drogas y cualquier otro aspecto relacionado con el riesgo a contraer alguna infección de transmisión sexual (ITS) para remitirlos en su caso a los servicios adecuados. A las personas con resultado VIH reactivo se les deriva a un centro de salud para su confirmación, además se tramita la Tarjeta Sanitaria a inmigrantes en situación administrativa irregular. Para aquellos cuyos resultados fueron VIH negativos se les recomienda la realización de las pruebas periódicamente y se les informa de los lugares donde pueden acudir (médico de cabecera, ONG, etc.). También se ofrece la posibilidad de participar en una cohorte en la misma ASPB, donde se recoge información mediante una encuesta y se van realizando las derivaciones correspondientes.

El Programa Saunas ha realizado intervención en 6 locales ubicados en su mayoría en un barrio conocido por tener una gran oferta de ocio gay. Desde el año 2007 hasta el 2015 se realizaron

Figura 1. Tipo de drogas que se consumen antes o durante las relaciones sexuales según se dediquen al trabajo sexual o no en las saunas.



un total de 2764 pruebas de VIH a 1902 hombres diferentes, de los cuales un 9,2% tuvieron un resultado reactivo. La edad mediana fue de 33 años, en su mayoría eran personas nacidas en el extranjero (57%) y un 42% con estudios secundarios. Dado que la categoría de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es un concepto que nace de la epidemiología para identificar las vías de transmisión, se pregunta a los usuarios cómo se identifican en términos de orientación sexual con tal de recoger la pluralidad de identidades de los mismos. Un 11% se auto definió como heterosexual, un 14% bisexual y un 67% como homosexual.

Del total de hombres a los que se les realizó la prueba del VIH en las saunas, 548 (28%) se dedicaban al trabajo sexual, es decir utilizaban estos lugares para contactar con clientes. Este grupo de HSH es especialmente vulnerable y tienen unas características diferentes a los usuarios que no ejercen la prostitución. Según un estudio cualitativo, realizado por el equipo de saunas a trabajadores del sexo masculino (TSM), el alto consumo de drogas era visto como un importante problema dentro de las saunas. Se comentó que el consumo se debía principalmente por una demanda del cliente (que no siempre solicitaba servicios sexuales), para resistir largas horas dentro de la sauna (donde algunos incluso pernoctaban en ella), para responder ante un servicio sexual (estimulantes sexuales) y como un recurso para el ocio fuera del trabajo. En estos casos resulta esencial abordar la relación entre sujeto, droga y contexto como modelo de intervención.

En la entrevista inicial de los usuarios de saunas que aceptaron participar en la cohorte entre el 2013-2015, se observó que

el 54% de los 187 participantes consumía algún tipo de drogas antes o durante una relación sexual, siendo la más frecuente de mayor a menor: el alcohol (24%), estimulantes sexuales (23%), cannabis (18%), cocaína (16%), *poppers* (16%), GHB (7%) y pastillas (2%). Sin embargo, se pudo observar que los TSM tienen mayor tendencia al consumo de alguna droga cuando tienen relaciones sexuales (Figura 1).

El Programa Sauna es una muy buena estrategia para contactar con hombres que por diversas razones no acuden al sistema sanitario o a asociaciones LGTBI+ para realizarse cribados. La intervención trabaja en colaboración con otros recursos que permiten desde una sinergia abordar la sexualidad y la prevención de las ITS desde un marco complejo donde las drogas representan un gran desafío para la salud sexual.

Bibliografía

1. Villamil F, Jociles M. Etnografía y prevención del VIH en el ambiente sexual madrileño. En: *Antropología de la medicina, metodologías e interdisciplinariedad: de las teorías a las prácticas académicas y profesionales*. Donostia, Ankulegi Antropologia Elkartea, 2008.
2. Downing MJ. Perceptions of HIV transmission risk in commercial and public sex venues. *J Mens health*. 2012;9:176-81.
3. Jacques Aviñó C, García de Olalla P, Díez E, Martín S, Caylà JA. Explicaciones de las prácticas sexuales de riesgo en hombres que tienen sexo con hombres. *Gac Sanit*. 2015;29(4):252-7.
4. Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Outbreak of hepatitis A among who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008- March 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:3-5.

MESA III. Brotes epidémicos

Moderadores: **Juan P. Horcajada.** *Hospital del Mar. Barcelona.*

Tomás Pumarola. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Repercusiones en Barcelona de un brote de gastroenteritis por Norovirus

Àngels Orcau, Roser González, Montse Cunillé, Montse Ricard

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

Correspondencia:

Àngels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

Introducción

Norovirus es responsable de la mayoría de brotes de causa no bacteriana a escala mundial así como de los casos esporádicos de diarrea en todos los grupos de edad^{1,2}.

Este virus pertenece al género Norovirus, un grupo de virus RNA pequeños y de estructura redonda. Este género se puede dividir en al menos 5 genogrupos, de los cuales, los genogrupos GI, GII y GIV están relacionados con la infección en humanos, siendo el único reservorio conocido.

La importancia de Norovirus como causa de gastroenteritis se empezó a conocer con el desarrollo y extensión del uso de las técnicas moleculares de amplificación del genoma viral. Estas técnicas diagnósticas han permitido detectar el virus en muestras clínicas, alimentarias e hídricas, así como ambientales³.

Norovirus es extremadamente contagioso con una dosis infectiva tan baja como 18 partículas virales; esta baja dosis infectiva lo hace muy eficiente para causar enfermedad a través de la transmisión persona-persona, alimentos, agua o incluso a través de aerosoles contaminados⁴.

Los brotes transmitidos por agua contaminada acostumbran a causar un gran número de afectados, sobre todo si se contamina la red de agua potable. En un brote detectado en una ciudad alemana en 2008, se reportaron 1700 casos de gastroenteritis, siendo el consumo de agua de la red pública contaminada con aguas residuales la causa de la infección⁵. También se han descrito brotes epidémicos por la contaminación del acuífero o manantial que alimentaba la red de agua potable⁶. El agua embotellada, como vehículo de transmisión de gastroenteritis por Norovirus, ha sido muy poco descrita en la literatura. En 2012, se

reportó un brote de gastroenteritis aguda en una universidad de China asociado al consumo de agua embotellada⁷. En Baleares, en el mismo año, se estudió un brote epidémico que afectó a trabajadores de diversas empresas en el que la exposición de riesgo fue el consumo de agua embotellada de dispensadores y se aisló Norovirus GI de los bidones implicados (A. Galmés y J. Giménez, comunicación personal).

El objetivo del estudio es la descripción de un brote epidémico causado por Norovirus y transmitido a través del consumo de agua embotellada en bidones (*coolers*) y que afectó a diversas empresas de Barcelona y de toda Catalunya.

Métodos

Se procedió a la descripción de los casos iniciales y se elaboró una definición de caso. Se entrevistó a una muestra de afectados y se realizó un estudio descriptivo de las características clínicas y epidemiológicas.

También se realizó un censo de empresas afectadas con información de localización, posibles personas expuestas y afectadas.

Se recogieron muestras clínicas de personas enfermas y también de muestras de agua de las empresas y del distribuidor en Catalunya de la marca afectada. Los análisis se realizaron en los laboratorios de salud pública de Barcelona y Girona, en el laboratorio de microbiología del hospital Valle Hebrón y en el laboratorio de virus de la Universidad Barcelona por técnicas de PCR-RT.

Se ofreció a todas las personas y empresas contactadas recomendaciones de medidas higiénicas para evitar contagios posteriores.

El control de los lotes afectados, la retirada del mercado de la marca sospechosa (Eden Spring o Agua Arinsal) y las medidas de desinfección de las fuentes de las empresas fueron dictadas por la Agencia de Salud Pública de Catalunya.

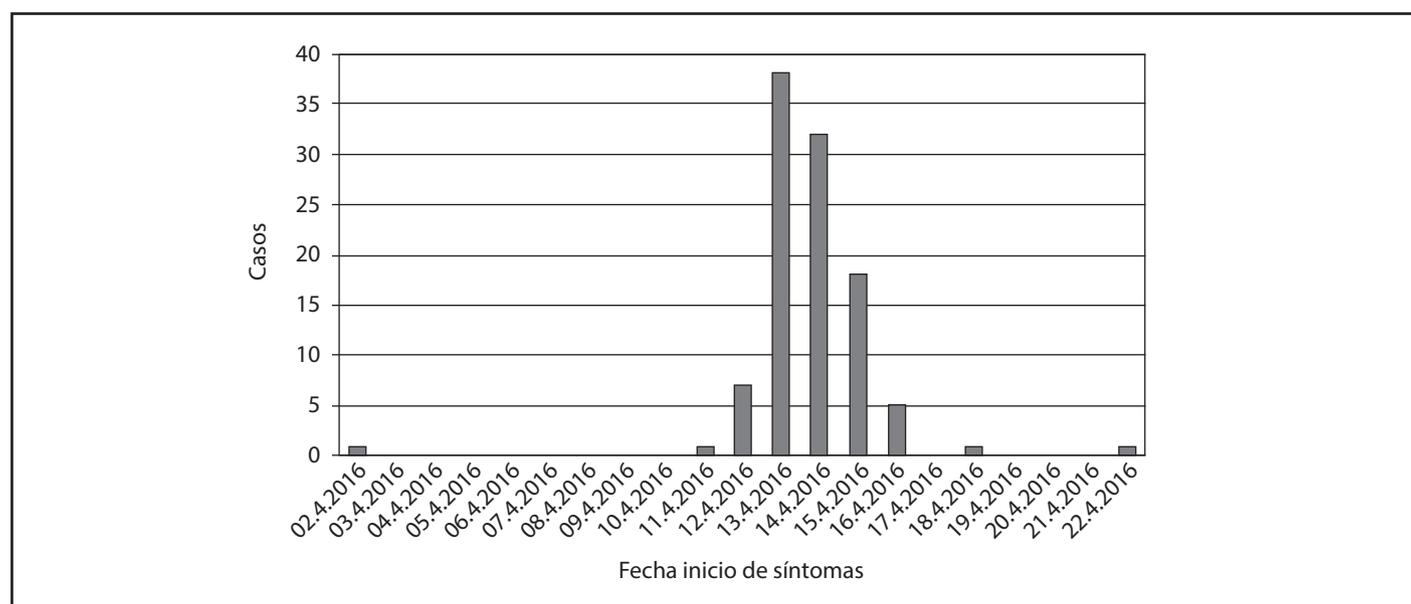
La investigación del origen de la contaminación fue realizado por las autoridades del Principado de Andorra.

En Cataluña, en la investigación participaron diferentes instituciones: Agència de Salut Pública de Barcelona y Catalunya, Ajuntament de Barcelona, Sanitat Respon, Hospital Vall d'Hebron, Universidad de Barcelona.

Resultados

- *Casos iniciales*: el 14 de abril de 2016, se comunicaron al Servei d'Epidemiologia, 4 brotes de gastroenteritis entre trabajadores de diferentes empresas de Barcelona y un restaurante. Todos los afectados iniciaron los síntomas entre el 11 y el 13 de abril. Todos ellos habían consumido agua de los dispensadores que se encontraban en las empresas donde trabajaban.
- *Definición de caso*: persona que hubiera presentado al menos 2 de los siguientes síntomas: vómitos, diarrea, dolor abdominal, febrícula y hubiera consumido agua envasada de las marcas sospechosas durante los 15 primeros días de abril.
- *Empresas afectadas en Barcelona y estimación del número de casos*: en total se informó de 153 empresas afectadas, de las que se consiguió contactar con 101 (66%). Globalmente se identificaron 2318 personas enfermas entre las 10687 personas supuestamente expuestas al consumo de agua embotellada (tasa de ataque 21,7%).
- *Descripción de una muestra de afectados*: se realizaron 115 entrevistas a afectados de 16 empresas diferentes. 65 eran mujeres (56,5%) y 50 (43,5%) varones. Las edades se encontraban entre los 20 y los 58 años con una mediana de 31 años (rango intercuartílico 26-38).
- *Respecto a la sintomatología*: 97 (84%) tuvieron náuseas, 96 (83,5%) dolor abdominal, 96 (83,5%) diarrea, 93 (81%) vómitos y 68 (59%) fiebre. Los síntomas duraron entre 6 horas y 6 días con una mediana de 2 días. De las personas enfermas, 14 (12%) acudieron a un servicio de urgencias y 3 precisaron atención hospitalaria. Los casos aparecieron mayoritariamente entre el 11 y el 16 de abril. La curva epidémica se muestra en la Figura 1.
- *Resultados de laboratorio*: se obtuvieron un total 69 muestras de heces de trabajadores afectados, de las cuales 62 resultaron positivas a Norovirus Genogrupos I y II. Se analizaron muestras de agua de los bidones no abiertos que se encontraban almacenados en la empresa distribuidora y en una empresa con afectados. En ellas se aisló Norovirus genogrupos I y II.
- *Investigación de la fuente de infección*: el agua se originaba en un manantial en Andorra y allí mismo se embotellaba. Las autoridades andorranas analizaron al agua directamente del manantial y aislaron Norovirus en las muestras obtenidas. El manantial y la planta fueron clausurados.

Figura 1. Distribución temporal de la muestra de casos de gastroenteritis por *Norovirus* entrevistados. Barcelona, 2016.



Conclusiones

Se trata de un brote de gastroenteritis causado por Norovirus GII y GIII que solo en la ciudad de Barcelona, afectó a más de 150 empresas con un total de más de 2300 personas enfermas. El vehículo de la infección fue el consumo de agua envasada en bidones de la marca Eden Spring, que estaba embotellada en la planta Font d'Arinsal de Andorra.

La fuente de infección fue la contaminación del manantial del que se extrajo el agua, aunque las circunstancias exactas de la contaminación todavía no han sido esclarecidas.

Bibliografía

1. Bitler EJ, Matthews JE, Dickey BW, Eisenberg JN, Leon JS. Norovirus outbreaks: a systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles. *Epidemiol Infect.* 2013 Aug;141(8):1563-71.
2. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L, Premkumar P, Parashar UD, *et al.* Global prevalence of Norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Aug;14(8):725-30.
3. Fernández JM, Gómez JB. Norovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jan;28 Suppl 1:51-5.
4. Hall AJ, Vinjé J, Lopman B, Park GW, Yen C, Gregoricus N, *et al.* Updated Norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2011 Mar 4;60(RR-3):1-18.
5. Werber D, Lausević D, Mugosa B, Vratnica Z, Ivanović-Nikolić L, Zizić L, *et al.* Massive outbreak of viral gastroenteritis associated with consumption of municipal drinking water in a European capital city. *Epidemiol Infect.* 2009 Dec;137(12):1713-20.
6. Giammanco GM, Di Bartolo I, Purpari G, Costantino C, Rotolo V, Spoto V, *et al.* Investigation and control of a Norovirus outbreak of probable waterborne transmission through a municipal groundwater system. *J Water Health.* 2014 Sep;12(3):452-64.
7. Wang R, Cheng H, Zong J, Yu P, Fu W, Yang F, Shi G, Zeng G. An outbreak of acute gastroenteritis associated with contaminated bottled water in a university - Jiangxi, China, 2012. *Western Pac Surveill Response J.* 2012 Nov 13;3(4):20-4.

Varicela

Paloma Carrillo

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Estocolmo.

Correspondencia:

Paloma Carrillo

E-mail: p.carrillosantisteve@gmail.com

La varicela es una enfermedad infecciosa que se caracteriza por fiebre y exantema maculo-papular en varias etapas de desarrollo y evolución. Aproximadamente el 90% de la población ha pasado la enfermedad al llegar a la adolescencia. La infección suele ser más severa y con más riesgo de complicaciones en la edad adulta, en el feto (varicela congénita), en el recién nacido (varicela neonatal) y en pacientes inmunodeprimidos.

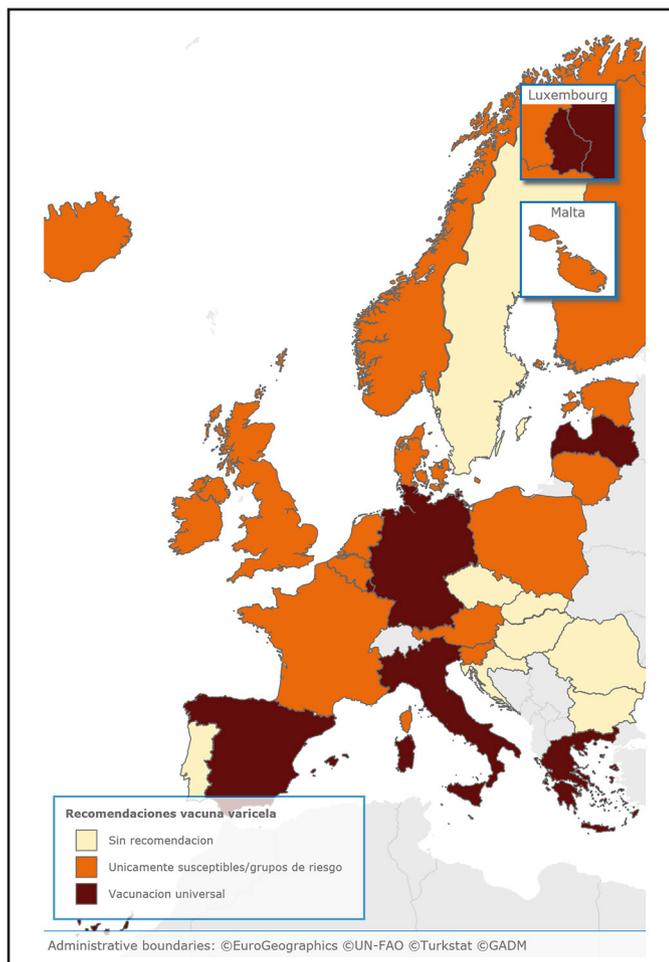
Como otros herpesvirus, el virus varicela zóster (VVZ) persiste latente en el organismo tras la primoinfección (varicela) y la reactivación origina el herpes zoster (HZ). La teoría que prima es que la reactivación del VVZ ocurre a causa de una disminución de la inmunidad celular, como consecuencia de la edad u otros procesos inmunosupresores (teoría de Hope-Simpson). Otra hipótesis es que estar expuesto al VVZ repetidamente a lo largo de la vida protege contra la reactivación.

La vacuna ha demostrado ser altamente inmunogénica: tras una dosis, el 85-100% de niños a los dos años y el 79% a los 13-17 años presentan anticuerpos detectables. Se ha demostrado persistencia de anticuerpos hasta 9 años tras la vacunación. La vacuna tiene una eficacia del 70%-90% contra cualquier tipo de varicela y 95%-100% contra episodios severos de varicela.

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones locales, como dolor y eritema.

Incertidumbres sobre la vacuna contra la varicela

Cuestiones relevantes sobre esta vacuna son el posible desplazamiento de la varicela a edades más avanzadas y el potencial

Figura 1. Recomendación vacuna varicela UE/AEE, 2016.

ponibles (en todos menos Bulgaria; en España están disponibles Varivax® y Varilrix®, vacunas de virus atenuados sin adyuvantes) y la vacuna combinada (SPR+V) en 15 (Alemania, Austria, Bélgica, Chipre, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Hungría, Italia, Letonia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia).

La vacuna contra la varicela está incluida en el calendario a nivel nacional en 6 países (Chipre, Alemania, Grecia, Letonia, Luxemburgo y, desde este año, España) y a nivel regional en Italia. Hay que destacar que en Navarra la vacunación está incluida desde 2007 con una dosis a los 15 meses y otra a los 3 años; en Madrid entre 2007 y 2013 se vacuno con una dosis a los 15 meses y en Ceuta y Melilla desde 2009 a los 18-15 y 24 meses, respectivamente.

En Austria y la República Checa la vacuna está recomendada pero no incluida en el calendario.

En 17 países se recomienda vacunación universal en adolescentes susceptibles (7 países) y/o grupos de riesgo (19 países).

Impacto de la vacuna

La vacuna de la varicela ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad (tanto en vacunados como en no vacunados gracias a la inmunidad de grupo), complicaciones, hospitalizaciones y muertes. Todos los estudios publicados han demostrado resultados similares.

En Estados Unidos la vacunación con una dosis consiguió una importante disminución de enfermedad, pero el 85% de efectividad de una dosis de vacuna demostró no ser suficiente para controlar la transmisión, ya que se empezaron a ver casos en niños vacunados y epidemias de varicela en comunidades con altas tasas de cobertura vacunal, por lo que se recomiendan dos dosis.

Hasta el momento, los estudios publicados no muestran un impacto de la vacuna en el desplazamiento de la enfermedad a edades más avanzadas ni sobre la incidencia de HZ.

Sistemas de vigilancia de la varicela y el HZ en la UE/AEE

Para poder valorar el impacto de los programas de vacunación contra la varicela es esencial tener en pie un sistema de vigilancia de varicela y de HZ. En la UE/AEE, 22 países realizan vigilancia de la varicela, usando diferentes definiciones de caso. En 18 países la notificación es obligatoria y en 8 hay un sistema centinela. Respecto al HZ, solo 11 países tienen algún sistema de vigilancia en marcha: 6 países tienen sistemas de vigilancia centinelas y en 6 países hay otras formas de vigilancia.

aumento de HZ en la población adulta. Por un lado, al disminuir la circulación del virus se podrían acumular susceptibles en adolescentes y adultos donde la enfermedad es más severa (sobre todo en casos de coberturas vacunales medias y sin vacunación en adolescentes susceptibles). Por otro lado, la reducción de la circulación del virus salvaje podría reducir la protección contra la reactivación del virus (HZ). A estas cuestiones se añaden otras como la duración de la protección o el potencial de la cepa vacunal a permanecer latente.

Calendarios y estrategias de vacunación

Los Estados Unidos fue el primer país en introducir la vacuna en 1996 con una dosis y desde 2006 el calendario incluye dos dosis, una a los 12-15 meses y otra a los 4-6 años.

Respecto a los países de la Unión Europea (n=28) y Noruega, en 28 países de la EU/EEA las vacunas monovalentes están dis-

Conclusión

La vacuna contra la varicela ha demostrado ser altamente inmunogénica, eficaz y segura en la prevención de la varicela. Sin embargo, existen ciertas incertidumbres en el impacto de la vacunación en la epidemiología del VZV. Los estudios disponibles hasta el momento han mostrado que dos dosis de vacuna son altamente eficaces en el control de la enfermedad y no han mostrado un aumento en la edad de los casos de varicela o en el número de casos de HZ. Vigilancia continuada es necesaria para describir el impacto de los programas de vacunación en curso.

Bibliografía recomendada

- European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European.
- Union. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule 2016. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
- EUVAC.NET. Surveillance of varicella and herpes zoster in Europe. Copenhagen: Statens Serum Institut, 2010.
- WHO position paper. Varicella and herpes zoster vaccines, June 2014. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>
- VENICE. Varicella and herpes zoster surveillance and vaccination recommendations 2010-2011. Disponible en: http://venice.cineca.org/report_final_varicella.pdf

La comunicació en les crisis de salut pública

Antoni Trilla

Hospital Clínic – UB – ISGlobal. Barcelona

Correspondencia:

Antoni Trilla

E-mail: atrilla@clinic.ub.es

A l'inici de moltes de les crisis de salut pública, la paraula clau és incertesa. No sabem a vegades què està passant realment ni com evolucionaran els esdeveniments.

Malauradament per nosaltres, precisament en aquests moments més incerts quan s'han de prendre les decisions, l'epidemiologia és una ciència de probabilitats i estimacions, de "potser sí" i de "potser no".

En xinès es fan servir dues traçades per escriure "crisi": una significa perill, l'altra, oportunitat.

Una de les decisions més importants és què, qui i com comunicar la situació al públic en general i als mitjans de comunicació. En el fragor de l'acció en una crisi, un 10% és ciència i un 90% és comunicació.

Hi ha tres regles bàsiques en comunicació de crisi: sigues el primer, sigues encertat i sigues creïble (*Be first, be right, be credible*).

Enviar missatges curts (no més de tres idees) i consistents és vital: s'ha de construir confiança i credibilitat, tot expressant:

- Empatia i preocupació pel que està passant.
- Competència i expertesa.
- Honestat i transparència.
- Implicació i dedicació.

Consells que convé recordar:

- No tractis de ser paternalista, ni assegurar massa coses en excés.
 - Reconeix la incertesa.
 - Expressa el teu desig ("*M'agradaria tenir respostes...*").
 - Explica bé què s'està fent i per què.
 - Reconeix que la gent pot tenir por i/o estar indignada.
 - Explica a la gent que ha de fer i suggereix coses a fer.
 - Comparteix el risc amb la gent.
- Cal romandre centrat en el missatge principal:
- El que és més important que recordem és...
 - No puc respondre amb precisió a aquesta pregunta, però li puc dir que...
 - Permeti'm que posi aquest fet en perspectiva (exemples).
 - Abans que acabem, permeti'm que insisteixi en...

Cal estar sempre preparats, cal tenir bons plans de comunicació i portant-veus amb entrenament i credibilitat: *Failure to prepare is preparing to fail*.

Finalment, sempre hem d'estar disposats a aprendre i anar millorant: "*We didn't handle that as well as we could have, but at least we'll be ready next time*".

Ponencia de clausura

Moderador: Joan Pau Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Serveis Clínics. Barcelona.*

Memorias de un cooperante

Jaume E. Ollé Goig

Asociación Catalana para el Control de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON).

Correspondencia:

Jaume E. Ollé Goig

E-mail: olleuganda@gmail.com

Introducción

En este escrito haré una breve exposición de los temas que han condicionado mis más de treinta años de profesión al cuidado de los pacientes con escasos recursos que viven en países pobres (en el continente americano y en África, principalmente), en la actualidad denominados con el eufemismo de países en desarrollo. Una vocación médica temprana y el ánimo de conocer mundo y ayudar a los más desfavorecidos, me impulsó a que, después de acabar los estudios de medicina en Barcelona y de las especialidades de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas en los Estados Unidos, cursara un máster en Salud Pública en la Universidad de Columbia de Nueva York. Ello me ayudó a tener una visión más amplia, global e integradora para encarar los cuidados de salud en las poblaciones menos privilegiadas. Desde entonces mi actividad profesional como clínico se ha centrado en los países de pocos medios económicos, con sistemas sanitarios muy deficientes y que, en general, se encuentran en climas tropicales.

Nueva York y Haití

Los dos hechos que han impactado mi vida profesional de forma más importante tuvieron lugar en los años 70: la aparición del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y una visita que hice como turista a Haití.

El primer enfermo que traté (1979) con dicha infección fue un varón homosexual, cocinero de un afamado hotel de Nueva York, que había visitado Haití, que padecía diarrea, y que fue referido a nuestro servicio para descartar una posible amebiasis. El paciente falleció unas semanas más tarde por unas infecciones diseminadas por citomegalovirus y herpes¹. Poco tiempo

después diagnosticamos mediante una biopsia de pulmón una neumonía por *Pneumocystis carinii* en un antiguo heroinómano, que había padecido una tuberculosis y que no había completado su tratamiento². Dicha infección no era frecuente entre personas no inmunodeprimidas, y fue al solicitar unos medicamentos al *Centers for Disease Control* en Atlanta cuando esta institución nos alertó de la aparición simultánea de varios casos parecidos en Nueva York y California. No podía yo imaginar que con aquellos dos pacientes tenía ya tres haches de las cuatro con las que se empezaría a denominar a la nueva enfermedad en Haití (*katre-hach*: haitiano, homosexual, heroinómano y hemofílico).

El uso ilegal de sustancias inyectadas y los hábitos sexuales de ciertos grupos tuvo como consecuencia que la infección se extendiera con rapidez entre ellos y que la enfermedad adquiriera un estigma social muy negativo, y una interpretación de tonos morales, que dificultaron su estudio y control.

La visita que hice a Haití, distante unas pocas horas de Nueva York, me impresionó profundamente y me hizo pensar que era allí donde los cuidados de salud eran más necesarios y que mi trabajo podría tener más sentido. Ello me indujo a ponerme en contacto con el Dr. Mellon y su esposa, un matrimonio americano que había fundado un hospital en el valle del Aribonita³. Acordamos que en cuanto yo acabara mi estancia en los Estados Unidos iría a trabajar al Hospital Albert Schweitzer (HAS).

Pobreza

Tal como innumerables estudios han señalado la pobreza es el factor más determinante como agente productor de enfermedad. Mas cuando una persona enferma, la atención requerida puede agravar dicha situación y precipitarlo a la miseria. Un

estudio de las Naciones Unidas ha determinado que el pago de los cuidados de salud hunde económicamente a 150 millones de personas anualmente⁴.

Figura 1. Niño recogiendo agua en un arroyo en Haití.



Tratamientos tradicionales

El ánimo de mejorar y el deseo de aliviar los problemas de salud son universales. La desconfianza ante unos cuidados percibidos como no propios, o su no existencia o dificultad en obtenerlos, provocan que las personas al sentirse enfermas se dirijan a los proveedores de una atención más tradicional en la que se sienten más confortables y que perciben como algo no impuesto por elementos foráneos.

Presentación tardía

Otra característica de nuestros pacientes es que reclaman atención médica en etapas tardías de su enfermedad. Ello es debido a su falta de medios económicos puesto que, en general, y salvo excepciones, la atención no es gratuita, a las dificultades en realizar largos desplazamientos, y a la imposibilidad de ganarse el sustento cuando dejan de trabajar. Excepto en las clases altas y medias, muy minoritarias, no existe un seguro de enfermedad, una almohada protectora: la atención hospitalaria es siempre de pago y el enfermo o su familia deberán adquirir la mayoría de las medicaciones recetadas.

Condición de la mujer

La mujer ha tenido siempre un papel secundario entre nosotros. Esta condición, afortunadamente, está cambiando; sin embargo, en las sociedades subdesarrolladas y en las que la población es mayormente de religión musulmana estos cambios

Figura 2. Mujeres cargadas de leña cerca del Nilo azul.



se producen con mayor lentitud. Desde la práctica de la mutilación femenina⁵ a otras más sutiles y difíciles de detectar⁶, la condición de la mujer sigue estando dominada por unos hábitos y costumbres que le hacen asumir un papel poco menos que de esclava. Los numerosos embarazos (muchos no deseados), el trabajo doméstico interminable, las duras labores del campo y el cuidado permanente de la familia (marido e hijos pequeños) mantienen a las niñas mayores, a la esposa, y a la madre, perpetuamente ocupadas⁷.

Patología

El tipo de patología al que debemos enfrentarnos puede ser sorprendente: una raíz cubierta de tierra que los familiares aseguraban haber extraído de la vagina de la anciana abuela, una flecha en el pulmón de un obrero de una carretera en construcción que atravesaba la propiedad de los indios *yukis*, una mujer con las piernas devoradas por las hienas cuando se encontraba en *shock* después del parto, son algunos ejemplos.

No obstante, la mayoría de los casos que atendemos padecen una patología infecciosa más "clásica": malaria, tuberculosis, tétanos, leptospirosis, fiebre tifoidea, leishmania, sífilis, lepra, ántrax, y un largo etcétera. La malnutrición infantil es un problema muy grave y prevalente de forma crónica en ciertas áreas por falta de alimentos, por los malos hábitos familiares y por problemas sociales.

El pian (o bejel) es una trepanomatosis no venérea que se adquiere por contacto directo, ya sea a través de las úlceras de los afectados en las extremidades (en los niños durante el juego) o en la cavidad bucal (al compartir utensilios de cocina). En Haití, dicha infección era frecuente pero fue eliminada casi por completo gracias a las campañas promovidas por

los Estados Unidos, aplicando una inyección de penicilina. El tristemente célebre Papa Doc fue su director en los años 50. En el norte de Mali llevamos a cabo estudios de campo promovidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre los tuareg (o *tamashék*) para determinar su prevalencia: la infección en esta población nómada no era frecuente pero no había desaparecido.

VIH y sida

El sida hizo su aparición en Haití a principios de los 80. Con frecuencia la población autóctona negaba su existencia y lo atribuía a una invención de sus vecinos americanos. No era infrecuente que haitianos emigrados a los Estados Unidos, ante el avance imparable de su enfermedad, decidieran volver a sus hogares de origen. Una publicación reciente⁸ ha identificado el camino recorrido por el virus desde África al continente americano, y parece ser que el eslabón intermedio se encontraba en dicho país, vehiculado por los numerosos expertos que huyendo de la represión duvalierista trabajaban en el continente africano.

El sida ha tenido un impacto en los sistemas de salud a todos los niveles. Hemos de tener en cuenta también que esta infección plantea situaciones ambiguas y preguntas de tipo ético de difícil respuesta. Las campañas de educación para la prevención del contagio, al dirigirse forzosamente a la educación sexual, siempre chocan con mayor o menor fuerza con las autoridades eclesíásticas.

Tuberculosis

La tuberculosis era una enfermedad a la que yo pocas veces me había enfrentado, incluso en un servicio de enfermedades infecciosas. En el año 1973, una publicación en los Estados Unidos planteaba la posibilidad de que dicha enfermedad dejara de ser un problema de salud⁹. Paradójicamente, en los años 90, la OMS declaró que el control de dicha infección constituía una urgencia a nivel mundial. El estigma que padece esta enfermedad sigue siendo notable y no es extraño que los enfermos acudan en fases avanzadas de la enfermedad.

Un fenómeno relativamente nuevo y que dificulta su tratamiento y la curación de los pacientes es la aparición de resistencias a los medicamentos anti-tuberculosos¹⁰, especialmente los denominados enfermos multidrogo-resistentes. Otro fenómeno surgido en las últimas décadas es la alianza del bacilo de Koch con el VIH. Tal como muestra un cartel de la OMS: "*Los dos monstruos trabajan conjuntamente*". Los pacientes con tuberculosis hospitalizados reciben educación para la prevención del VIH, sin embargo, los mensajes enviados no son fáciles de poner en

práctica, ya que en las primeras etapas (que pueden durar años) la infección por VIH es invisible.

Cooperación

Las críticas a la cooperación son frecuentes¹¹ y no siempre equivocadas. No obstante, no podemos olvidar la historia y el hecho de que a pesar de un avance general del desarrollo y de la extensión de los frutos de la tecnología, en determinados grupos las desigualdades no solo se mantienen sino que son cada vez más marcadas. No nos engañemos: los buenos informes sobre la economía que se publican a nivel nacional, a menudo ocultan estas disparidades cada vez más acentuadas¹². Por ello, considero que es un deber de nuestras sociedades industrializadas, desarrolladas y bien estantes, facilitar los medios para que todos, en todo el planeta, podamos disfrutar unas vidas dignas y productivas. Más de 17 millones de pacientes infectados por el VIH están bajo tratamiento en el mundo¹³. ¿Qué sería de todos aquellos que reciben anti-retrovirales gracias a programas como PEPFAR o el Fondo Global? ¿O de los millones de niños vacunados gracias al programa Gavi? Sin estos programas con financiación externa habrían fallecido hace ya tiempo...

En Jinja, en frente del hospital regional se encuentra el "Cementerio de la Guerra". ¿Qué guerra?, nos preguntaremos. Se trata de la 2ª Guerra Mundial en la que los ingleses enviaron a los jóvenes ugandeses a Europa; murieron en el frente y sus cadáveres fueron repatriados. ¡Por seguro que aquellos soldados no sabían ni a dónde iban, ni quién era el enemigo, ni por qué peleaban! No olvidemos que hoy ponemos barreras para impedir la entrada a sus descendientes para que no pisén la tierra que pisaron sus familiares uniformados. Una cooperación efectiva la constituye ACTMON. Un estudio que llevé a cabo a finales de los

Figura 3. Mi esposa Tere con los niños de un orfanato en Djibuti.



80 en el HAS evidenció que la tasa de enfermos con tuberculosis curados era apenas del 50%. Junto con el Dr. W. Berggren, que unos años antes había demostrado la efectividad de los cuidados de atención primarios administrados a través de nuestra red de dispensarios¹⁴, modificamos la estrategia de suministro de medicamentos y de seguimiento de los pacientes. Necesitábamos financiación y para ello fundé esta asociación hace más de veinte años a mi vuelta de Haití. Los efectos de la nueva estrategia no se hicieron esperar y hasta hoy se ha mantenido una tasa de curación por encima del 85%¹⁵. Desde entonces, ACTMON coopera, fundamentalmente, con dos programas de

Figura 4. Musa poco antes de volver a casa.



tuberculosis en Haití (uno, en medio rural en el HAS, y otro en la capital, en el hospital pediátrico de St. Damien) y con una escuela secundaria en Uganda.

Conclusiones

Acabo con la imagen de Musa que siempre tengo presente. Este niño ugandés estuvo en coma varios días en un hospital rural recibiendo tratamiento contra la malaria hasta que una punción lumbar demostró que se trataba de una meningitis tuberculosa.

¿Qué hubiera sido de él sin un diagnóstico correcto, sin los medicamentos facilitados gratuitamente por el Programa Nacional y sin la dedicación de nuestro personal sanitario? Cuando mejoró me perseguía siempre por los pasillos y me preguntaba: *Baba, baba oliotia?* (¿papá, papá cómo estás?).

Dedicatoria

Dedico este escrito, fruto de una presentación, a mi esposa Tere que siempre ha estado a mi lado.

Bibliografía

1. Mildvan D, Mathur U, Enlow R, *et al.* Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1982;96:700-4.
2. Ollé Goig JE, Domingo J. La neumonía por *Pneumocystis carinii*. *Med Clin (Barc).* 1984;82:631-6.
3. Ollé Goig JE. Historia del Hospital Albert Schweitzer. *JANO.* 1992;42:35-6.
4. Summers LH on behalf of 267 signatories. Economists' declaration on universal health coverage. *Lancet.* 2015;386:2112-3.
5. Martinelli M, Ollé-Goig JE. Female genital mutilation in Djibouti. *African Health Sciences.* 2012;12:412-5.
6. Garcia-Moreno C, Jansen HAFM, Ellsberg M, *et al.* Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *Lancet.* 2006;368:1260-9.
7. Okojie C. Gender inequalities of health in the third world. *Soc Sci Med.* 1994; 39:1237-47.
8. Worobey M, Watts TD, McKay RA, *et al.* 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature.* 2016; doi:10.1038/Nature 19827.
9. Edwards PQ. Is tuberculosis still a problem? *Health Serv Rep.* 1973;88: 483-5.
10. Ollé-Goig JE. Editorial: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a return to the pre-antibiotic era? *Trop Med Int Health.* 2006;11:1625-8.
11. Moyo D. *Dead aid.* Nueva York: Farrar, Straus and Giroux. 2009.
12. Watkins K. Leaving no one behind: an agenda for equity. *Lancet.* 2014; 384:2248-59.
13. Mayer KH, Shisana O, Beyrer C. AIDS 2016. *Lancet.* 2016; 387:2484-5.
14. Berggren WL, Ewbank DC, Berggren GG. Reduction of mortality in rural Haiti through a primary-health-care program. *N Eng J Med.* 1981; 304:1324-30.
15. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:137-45.



Barcelona,
21 y 22 de Noviembre
de 2016

XX Congreso Internacional sobre Tuberculosis

UITB-2016

**Estrategias para el control de la TB
VIH**

Factores de riesgo

Investigación y cooperación en TB

Programas de TB

Pediatría y obstetricia

Novedades en métodos diagnósticos y en tratamiento

Brotos de TB



Programa XX Congreso Internacional sobre Tuberculosis

Mañana (de 9,00 a 9,15 h)

9,00-9,15 h. **Acto inaugural Gemma Tarafa.** *Comisionada de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona. Barcelona. Josep M^a Miró. Hospital Clínic. Barcelona. Joan A. Caylà. Agència de Salut Pública de Barcelona.*

9,15-11,00 h. **Mesa: Estrategias para el control de la TB**
Moderadores: Joan P. Millet
Miguel Santín

Barcelona declaration on tuberculosis
Jose L. Castro

Evolución del plan de erradicación de TB bovina y brotes de los últimos años en Catalunya
Alberto Allepuz

PCR-based diagnosis of TB in German hospitals – a cost-benefit analysis
Roland Diel

Novedades en el tratamiento de la TB
José A. Caminero

11,00-11,30 h. Pausa

11,30-13,15 h. **Mesa: VIH**
Moderadores: Adrià Curran
Hernando Knobel

Innovaciones en la epidemiología molecular del VIH y de la TB
Iñaki Comas

Actualización del documento de consenso de GESIDA sobre profilaxis y tratamiento de la TB en los pacientes con infección VIH
Federico Pulido

MDR-TB-VIH
Simon Schaaf

El aporte del Fondo Mundial a la lucha contra la TB y el VIH
Anna Scardigli

13,15–14,35 h. **Mesa: Factores de riesgo**
Moderadores: Joan Ruiz Manzano
Lydia Luque

Diabetes y TB en Ciutat Vella
Antonio Moreno y Josep Franch

Prevalencia e incidencia de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario
Enrique J. Vera

TB y factores de riesgo
Javier García

14,35-16,00 h. Comida

16,00–17,45 h. **Mesa: Investigación y cooperación en TB**
Moderadores: Israel Molina
Josep M^a Miró

Epidemiological trends of TB in Eastern Europe – TB and migration
Timo Ulrichs

Oportunidades de financiación en el 3er Programa de Salud UE 2014-2020
M. José González de Suso

TBVAC2020 y EMI-TB
Pere Joan Cardona

Programa Integrado de Investigación en TB de SEPAR
José María García

09,00-10,45 h. **Mesa: Programas de TB**
Moderadores: Anna Rodés
Andrés Marco

Estimación de los casos de TB y sus costos económicos evitados en EE UU durante las últimas dos décadas
Ken Castro

TB en ciudades de Portugal

Raquel Duarte

TB en Birmingham

Martin Dedicoat

30 años del Programa de TB de Barcelona

Joan A. Caylà

10,45-11,15 h. Pausa

11,15-13,00 h. **Mesa: Pediatría y obstetricia**

Moderadores: Tomás M. Perez

Andrea Martín

Treatment in children

Simon Schaaf

Pregnancy and TB

Graham Bothamley

Cribado en niños

Antoni Soriano-Arandes

Uso de dosis fijas medicamentosas en el niño, ¿qué hay de nuevo?

Antoni Noguera

13,00-14,45 h. **Mesa: Novedades en métodos diagnósticos y en tratamiento**

Moderadores: Fernando Alcaide

Julià González

Evolución de los IGRAs

José A. Dominguez

C-Tb skin test: next steps

Morten Ruhwald

The future of latent TB screening

Ajit Lalvani

Commercialization of rifapentine in Europe. Fixed dose drug combinations

Marilyn Maroni

14,45-16,00 h. Comida

16,00-17,20 h. **Mesa: Brotes de TB**Moderadores: M^a Luiza de Souza

Xavier Martínez-Lacasa

Brote en una empresa

Pere Godoy

Brote de M.bovis BCG en pacientes neoplásicos

Yolanda Meije, Àngels Orcau

Estudio de las lesiones tuberculosas obtenidas mediante cirugía terapéutica en Tbilisi, Georgia

Cristina Vilaplana

17,20-17,50 h. **Conferencia de Clausura**

Presentación: Pere Joan Cardona

Rembrandt and TB – how TB influenced fine arts

Timo Ulrichs

MESA: Estrategias para el control de la TB

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

Miguel Santín. *Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

Barcelona declaration on tuberculosis

Jose L. Castro

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. París.

Correspondence:

Jose L. Castro

E-mail: jlcastro@theunion.org

We are poised for a political breakthrough in the global response to TB, driven by three recent developments in the history of the disease. First, TB is now the leading cause of death among the world's infectious diseases, responsible for an estimated 1.8 million deaths in 2015. Second, TB drug-resistance has reached crisis levels. Third, for the first time in recent history, we have a committed, global network of elected officials who are prepared to do their part to end TB. As the famed TB epidemiologist Rene

Dubos wrote more than 60 years ago, at a time when antibiotics were still a recent discovery: "Tuberculosis is a social disease and presents problems that transcend the conventional medical approach... The impact of social and economic factors [must] be considered as much as the mechanisms by which tubercle bacilli cause damage to the human body." Parliamentarians are as critical as doctors and nurses and medical researchers in the worldwide fight against TB.

Evolución del plan de erradicación de TB bovina y brotes de los últimos años en Catalunya

Allepuz A^{1,2}, Vidal E³, Pérez de Val B³

¹UAB, Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA, IRTA-UAB), Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona. ²Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Facultat de Veterinària, UAB. ³IRTA, Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA, IRTA-UAB), Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondence:

Alberto Allepuz

E-mail: Alberto.Allepuz@cresa.uab.cat

La tuberculosis bovina (TBb) es una enfermedad infecciosa crónica del bovino causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente *M. bovis*. Los bovinos son los principales hospedadores, pero la tuberculosis puede afectar a diversas especies domésticas, como por ejemplo las cabras¹ y especie salvajes, como el jabalí o el ciervo², así como al hombre³.

Su distribución es mundial, y en la actualidad se considera que, como mínimo, el 70% de los Países miembros de la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) están afectados.

La TBb supone un obstáculo importante para la sostenibilidad del sector ganadero en Europa, y es por ello que el objetivo que se plantea la Unión Europea (UE) es su erradicación. Mientras

que en algunos países como Alemania, Holanda o Bélgica, las campañas de erradicación han sido exitosas, y están considerados actualmente como oficialmente libres, en otros como el Reino Unido, Irlanda, Italia o España, la enfermedad persiste de forma endémica.

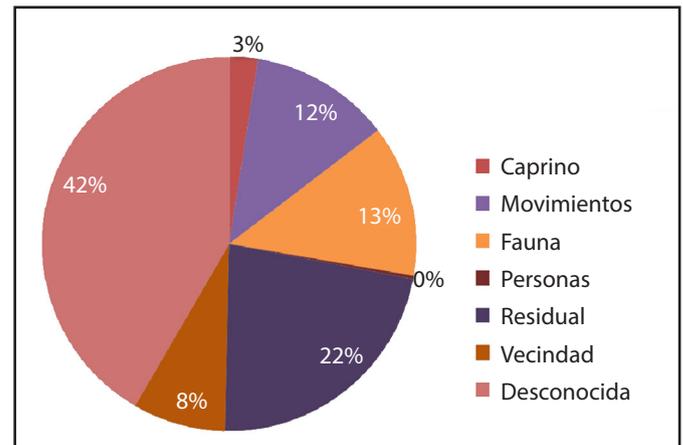
En España, el control de la enfermedad empezó de forma parcial en 1960 pero, hasta 1993, el Programa de Control no se aplicó de forma homogénea en todo el país. Gracias a la aplicación de dichos programas, la prevalencia de la TBb pasó del 11,7% de rebaños positivos en 1987 a un 2,8% en el 2015. Sin embargo, y a pesar de estos avances, el porcentaje de nuevos rebaños positivos también es alto. De tal modo que alrededor de un 50% de los rebaños positivos de cada año son nuevos positivos, lo que dificulta el control de esta enfermedad. Como resultado de estas circunstancias la prevalencia global en España se ha estancado, situándose en 2015, a los mismos niveles que en 2001⁴.

El estudio del origen más probable de estos brotes se aborda mediante la realización de una encuesta epidemiológica en la que se recoge información sobre las posibles fuentes de infección: entrada de animales, por compartir pastos, a partir de una granja vecina, por compartir maquinaria o estiércol con otra explotación, personal infectado en la granja, contacto con fauna silvestre, así como el historial de pruebas, realizado en la explotación, para descartar una recirculación de la infección en la propia explotación. Los datos de las diferentes conexiones epidemiológicas junto con las características moleculares de la micobacteria aislada en la explotación (espilgotipo) nutren unos árboles de decisión que permiten discernir el origen más probable del brote.

Esta metodología ha sido aplicada por Guta *et al.*⁵ para el estudio de 687 brotes que han ocurrido en diferentes comunidades autónomas (CA) de España entre los años 2009 y 2011. Los resultados de su estudio mostraron que en un elevado porcentaje de las nuevas granjas positivas (154 de 687), el origen más probable del brote fue una recirculación en la misma explotación (infección residual), seguido del contacto con fauna silvestre infectada, movimientos y vecindad. En la figura se representa el origen más probable para las 687 granjas analizadas.

En Catalunya, el plan de control está reforzado con reuniones periódicas entre el personal de la administración (*Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació de la Generalitat de Catalunya*), involucrado en el saneamiento, y científicos del IRTA-CReSA. Asimismo se ha establecido una red de apoyo al

Figura 1. Representación del origen más probable para las 687 granjas analizadas.



diagnóstico en mataderos (www.cresa.cat/blogs/sesc), que permite vehicular y diagnosticar de forma eficaz los hallazgos de mataderos compatibles con TBb. En esta zona la prevalencia es muy inferior a la que se encuentra en otras CA, y en el año 2015 fue del 0,3% (16 granjas positivas confirmadas durante aquel año), pero la problemática con las nuevas infecciones es similar a la de otras regiones y dificulta la eliminación de esta enfermedad del territorio. Las investigaciones epidemiológicas de los brotes han asociado los mismos principalmente al movimiento de animales a pastos de montaña y a la interacción con fauna silvestre. En un caso, las evidencias apuntaron a un origen por interacción con material infectado procedente de una granja de caprinos, vecina de la granja de bovinos.

Bibliografía

1. Napp S, Allepuz A, Mercader I, Nofrarías M, *et al.* Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. *Vet Rec.* 2013.
2. Vicente J, Höfle U, Garrido JM, Fernández-de-Mera IG, Juste R, Barral M, Gortazar C. Wild boar and red deer display high prevalence of tuberculosis-like lesions in Spain. *Vet Res.* 2006; 37:107-19.
3. Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, Herrera L, *et al.* Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009.
4. Anónimo. Programa Nacional de Erradicación de Tuberculosis Bovina presentado por España para el año 2015. (<http://rasve.magrama.es/publica/programas/NORMATIVA%20Y%20PROGRAMAS%5CPROGRAMAS%5C2015%5CTUBERCULOSIS%20BOVINA%5CPROGRAMA%20TB%202015-2016.PDF>).
5. Guta S, Casal J, Napp S, Saez JL, *et al.* Epidemiological investigation of the causes of bovine tuberculosis herd breakdowns in Spain. *Plos One.* 2013;15(8):9.

PCR-based diagnosis of TB in German hospitals – a cost-benefit analysis

Roland Diel

MD, MPH.

Correspondencia:

Roland Diel

E-mail: r.diel@lungenclinic.de

Objective

The cost-benefit analysis should assess whether the conventional sputum smear could be enhanced with or replaced by the real-time PCR XPERT® MTB/RIF method in the inpatient diagnostic schema for tuberculosis (TB) to achieve cost-savings.

Methods

Recent data from published per-case cost studies for TB/MDR-TB and from comparative analyses of sputum microscopy, mycobacterial culture, XPERT® MTB/RIF and drug susceptibility testing, done at the German National Reference Center for *Mycobacteria*, were used. Potential cost savings of the XPERT®, based on test accuracy and multiple cost drivers were calculated for diagnosing TB/MDR-TB suspects from the hospital perspective.

Results

Implementing the XPERT® as an add-on in smear-positive and smear-negative TB suspects saves on average €48.72 and €503,

respectively, per admitted patient as compared to the conventional approach. In smear-positive and smear-negative MDR-TB suspects, cost savings amount to €189.56 and €515.25 per person. Full replacement of microscopy by the XPERT® saves €449.98.

In probabilistic Monte-Carlo simulation, adding the XPERT® is less costly in 46.4% and 76.2% of smear positive TB and MDR-TB suspects, respectively, but 100% less expensive in all smear-negative suspects. Full replacement by the XPERT® is also consistently cost saving.

Conclusion

When using the XPERT® as an add-on to and even more as a replacement of sputum smear examination in TB suspects, hospital expenditures may be significantly reduced.

Reference

Diel R, Nienhaus A, Hillemann D, Richter E. Cost-benefit analysis of Xpert MTB/RIF for tuberculosis suspects in German hospitals. *Eur Respir J.* 2016 Feb;47(2):575-87.

Table 1. Comparison of results by sputum smear, culture on TB and real-time PCR (XPERT® MTB/RIF) in a total of 707 patients in 2012/2013.

Test and result	TB-Culture positive n	TB-Culture negative n	Sensitivity % [95% CI]	Specificity % [95% CI]	PPV % [95% CI]	NPV % [95% CI]
Sputum smear						
- Positive	90	5 ^a	64.75	99.12	94.74	91.99
- Negative	49	563	[56.20-72.66]	[97.96-99.71]	[88.14-98.27]	[89.55-94.02]
XPERT® MTB/RIF (overall)						
- Positive	126	7	90.65	98.77	94.74	97.74
- Negative	13	561	[84.54-94.93]	[97.48-99.50]	[89.46-97.86]	[96.16-98.79]
XPERT® MTB/RIF (smear-positives)						
- Positive	90	0	100.0	100.00	100.00	100.00
- Negative	0	5	[95.98-100.00]	[87.66-100.00]	[95.98-100.00]	[47.82-100.00]
XPERT® MTB/RIF (smear-negatives)						
- Positive	36	7	73.47	98.76	83.72	97.72
- Negative	13	556	[58.92-85.05]	[97.46-99.50]	[69.30-93.19]	[96.12-98.78]

Abbreviations: CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

^aSamples from patients suffering from non-tuberculosis mycobacterial disease.

Novedades en el tratamiento de la tuberculosis

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de G.C.

Correspondencia:

José A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

A lo largo de las dos décadas que van desde el descubrimiento de la estreptomocina en 1943 al de la rifampicina en 1963, no solo se descubrieron la práctica totalidad de los fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, conocidos hasta la fecha, sino que se realizaron múltiples ensayos clínicos randomizados, que fundamentaron las bases que deben regir todo tratamiento de la tuberculosis (TB), tanto si esta es sensible o resistente a los medicamentos¹⁻³. Estas bases bacteriológicas, que debe cumplir cualquier tratamiento de la TB, son dos: la de asociar fármacos para evitar la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado, que no solo asegure la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad¹⁻³.

De esta forma, para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una TB, todo tratamiento debería asociar al menos cuatro fármacos no utilizados previamente. Al menos dos de ellos deberían ser fármacos "esenciales": uno con buena actividad bactericida (capacidad de matar a los bacilos en replicación activa, que son los que dan los síntomas y pueden matar al enfermo), y otro con buena capacidad esterilizante (capacidad de matar a los bacilos en fases latentes, productores de las recaídas). Como son los fármacos

que van a curar al paciente, idealmente deberían mantenerse todo el tiempo del tratamiento. Los otros dos fármacos son lo que denominamos "acompañantes", y que no están en el régimen de tratamiento para matar bacilos de una manera específica, sino para proteger a los fármacos "esenciales" de una posible selección de resistencias. Teóricamente, estos fármacos "acompañantes" se podrían suspender cuando se haya conseguido la conversión bacteriológica, que es sinónimo de existe una población bacilar muy reducida^{2,3}.

Es muy importante destacar que si un fármaco "esencial" no se puede usar por resistencia o toxicidad, este medicamento debe ser reemplazado por otro con una acción similar (bactericida o esterilizante)^{2,3}. En la Tabla 1 se puede apreciar la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su toxicidad².

Para ayudar en la selección de los cuatro fármacos que deben formar parte de todo tratamiento de la TB en su fase inicial, se recomienda clasificarlos en 5 grupos diferentes (Tabla 2), empezando por el Grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia³⁻⁶. Se ha de ir bajando en estos grupos hasta

Tabla 1. Actividad y toxicidad de los fármacos con actividad frente a M. tuberculosis* 2,3.

Actividad	Prevención de resistencias	Actividad	Actividad	Toxicidad	
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Mfx / Lfx	Rifampicina Pirazinamida Mfx / Lfx	Etambutol Rifampicina Isoniazida Mfx / Lfx	Baja
Moderada	Inyectables Mfx / Lfx Etionamida Cicloserina PAS ¿Linezolid?	Inyectables Linezolid ¿Bedaquilina? ¿Delamanid?	Linezolid Clofazimina ¿Bedaquilina? ¿Delamanid?	Inyectables Pirazinamida	Moderada
Baja	Pirazinamida	Etionamida Pirazinamida		Resto	Alta

Mfx / Lfx: Moxifloxacina o Levofloxacina; PAS: Ácido para-aminosalicílico.

*En esta Tabla se puede apreciar como los diferentes fármacos han sido clasificados en base a su mayor o menor actividad, salvo la toxicidad que se ha clasificado al revés, o sea, poniendo arriba los que menos reacciones adversas pueden generar, y debajo los que más. De esta forma, en las celdas de arriba se pueden ver mejor los mejores fármacos anti-TB disponibles.

Tabla 2. Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los fármacos anti-tuberculosos a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para la TB, tanto sensible como resistente a fármacos³⁻⁶.

1. Fármacos de primera línea de administración oral
– Fármacos esenciales: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida
– Fármaco acompañante: Etambutol
2. Fluoroquinolonas
– Altas dosis de Levofloxacina, o Moxifloxacina → Todos son esenciales
3. Fármacos Inyectables de Segunda Línea
– Kanamicina, Amikacina, Capreomicina → Todos son esenciales
4. Grupo mixto de fármacos “esenciales” con poca evidencia y fármacos “acompañantes” menos eficaces
– Fármacos esenciales: Linezolid, Bedaquilina, Delamanid
– Fármacos acompañantes: Etionamida/protionamida, clofazimina, cicloserina/terizidona
5. Otros fármacos con menor experiencia clínica, o menos eficaces y más tóxicos ⁵
– Carbapenems (meropenem/Imipenem) + amoxicilina/clavulánico, PAS, Tioacetazona

poder completar la máxima de al menos cuatro fármacos nuevos o con muy probable sensibilidad. Pero siempre intentando incluir, al menos, un fármaco bactericida y otro esterilizante

Así, una TB inicial, en que se presume sensible a todos los fármacos, debería recibir los cuatro medicamentos del Grupo 1, o sea, isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los dos primeros (H y R) a lo largo de los 6 meses de tratamiento; y los dos segundos (Z y E) solo durante los dos primeros meses, o hasta que se negativicen las baciloscopias. El tratamiento se comienza conjuntamente con los cuatro fármacos.

Por su parte, la TB con resistencia a fármacos (TB-RF), especialmente aquella en la que existe resistencia a la rifampicina, se ha convertido en el principal reto para intentar vencer esta plaga milenaria a nivel mundial. Y es que la Res, con diferencia, el fármaco más activo que existe frente a *M. tuberculosis* (Tabla 1)^{2,3}. Por ello, los casos de TB en que no se puede utilizar este fármaco, bien por resistencia o por intolerancia, son mucho más difíciles de curar, requieren tratamientos mucho más prolongados (al menos 18 meses), y tienen un claro peor pronóstico. Lo aconsejable es que todos estos casos se consulten con personal experto en el tratamiento de estos pacientes. Aunque para facilitar un poco su manejo, muy recientemente, se ha aconsejado que estos enfermos se puedan tratar con esquemas estandarizados de 9-12 meses. Constaría de una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser Ak o Cm en nuestro país), moxifloxacina a altas dosis, clofazimina, etionamida/protionamida, pirazinamida,

etambutol y altas dosis de H. La fase de continuación sería de 5 meses con moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida⁶.

Por último, el reto que está suponiendo la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR) ha hecho que, después de más de 50 años, se hayan destinado importantes recursos a descubrir nuevos fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*. De entre ellos destacan, por su posible eficacia, el linezolid y los recientemente investigados, bedaquilina y delamanid

Linezolid puede considerarse un fármaco “esencial”, con capacidad bactericida y esterilizante, con dos pequeños ensayos clínicos randomizados y varios metaanálisis⁷ demostrando su buen papel en el tratamiento de la TB-MFR, sobre todo en la TB-XFR.

Por su parte, la bedaquilina, el único fármaco aprobado por la FDA (*Federal Drug Administration*) en 50 años para el tratamiento de la TB (el último había sido la rifampicina), también se podría considerar como un fármaco “esencial” por su buena actividad bactericida y esterilizante. Ya ha habido dos ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la TB-MFR, especialmente en la TB-XFR, y se está utilizando ya en bastantes países.

Por último, el delamanid, aprobado por la EMA (*European Medicine Agency*), es un derivado del metronidazol, que también tiene buena actividad bactericida y esterilizante. También otros dos ensayos clínicos randomizados han demostrado su buen papel en el tratamiento de la TB-MR, especialmente la TB-XR.

Tanto linezolid, como bedaquilina, y delamanid están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MFR y, también muy posiblemente en un futuro muy cercano, en el tratamiento de la TB con sensibilidad a fármacos.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(suppl 2):S231-579.
2. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Chapter 12. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr*. 2012;58:154-66.
3. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. *Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013 2013.
4. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
5. Caminero JA SA. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
6. Organization WH. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.
7. Sorgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430-42.

MESA: VIH

Moderadores: **Adrià Curran.** *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Hernando Knobel. *Hospital del Mar. Barcelona.*

Innovaciones en la epidemiología molecular del VIH y la TB

Iñaki Comas

Instituto de Biomedicina de Valencia, (IBV-CSIC). Valencia.

Correspondence:

Iñaki Comas

E-mail: icomas@ibv.csic.es

La epidemiología molecular puede definirse de muchas maneras. Una de ellas es el uso de la información genética del patógeno para entender los patrones de transmisión de una enfermedad. Por lo tanto, la epidemiología molecular es una disciplina que complementa los estudios epidemiológicos con implicaciones en la identificación de brotes, de patógenos desconocidos o de dinámicas poblacionales de transmisión. Dado su dependencia de los métodos moleculares, la epidemiología molecular ha ido evolucionando con el desarrollo de nuevas técnicas para interrogar el genoma del patógeno. De esta manera, los métodos de tipificación han ido evolucionando desde aproximaciones poco escalables, como fueron los geles de electroforesis de proteínas, a métodos que permiten el procesado de un gran número de muestras, y que generan un gran número de datos genéticos en un espacio de tiempo relativamente corto.

Desde hace pocos años se han ido incorporando las nuevas tecnologías de secuenciación genómica al diagnóstico, tipificación y epidemiología de patógenos como virus, bacterias y hongos¹. ¿Qué es lo que hace diferentes a dichas tecnologías? En el caso de virus y bacterias nos permite acceder al genoma completo del patógeno a un precio mucho más asequible. Hasta ahora todos los métodos usados interrogaban regiones muy pequeñas de los genomas, en muchos casos esas regiones no representaban ni el 1% de los nucleótidos de un genoma. Por lo tanto, en muchas ocasiones, la resolución de las relaciones entre las variantes circulantes era limitada, lo que a su vez limita la identificación de patrones de transmisión. Por el contrario, el uso de genomas completos nos permite una resolución no alcanzada antes. Además, tiene la ventaja de que podemos iden-

tificar todos los cambios genómicos ocurridos en la población estudiada y, como tal, tener una primera idea de las bases biológicas que puedan ser relevantes para la infección y transmisión de un patógeno. ¿Qué ha cambiado en dichas tecnologías con respecto a la secuenciación Sanger convencional? Hace catorce años, el primer genoma bacteriano fue secuenciado. Dicho genoma era el de *Haemophilus influenzae* y tardó más de un año en completarse y costó millones de euros. Hoy en día podemos secuenciar en menos de una semana cientos de genomas de cepas de *H. influenzae* y a un precio de menos de 100 euros por cepa. Por lo tanto, lo que ha cambiado es la escala de los datos que somos capaces de generar. ¿Qué implicaciones tiene para salud pública? El abaratamiento de los costes de secuenciación genómica permite usar el genoma completo en tres campos esenciales de salud pública: diagnóstico, identificación de brotes y dinámicas de transmisión. Uno de los mejores ejemplos son los avances en la epidemiología y diagnóstico de la tuberculosis.

El uso de genomas completos para identificar y estudiar brotes de tuberculosis empezó en 2011. Gardy *et al.*, 2011² fueron capaces de resolver un brote de tuberculosis que se remontaba a principios de los años 90. Combinando la información genómica de los aislados bacterianos, los datos epidemiológicos y los datos de interacciones sociales, los autores demostraron que se puede obtener una mayor resolución de los eventos de transmisión ocurridos dentro del brote. De esta manera, desde 2010 la secuenciación genómica se ha estado usando para resolver brotes, que se han mantenido a lo largo de décadas³ y, en otros casos, para identificar procesos que se desconocían asociados a un brote⁴.

Además de para brotes específicos, los genomas completos nos permiten estudiar las dinámicas poblacionales y epidemiológicas de *Mycobacterium tuberculosis*. En comparación con marcadores MIRU-VNTR, los genomas completos consiguen una mejor delimitación de los grupos de transmisión, así como una mejor resolución de “quién ha infectado a quién”. Sin embargo, el análisis primario y secundario de los datos de secuenciación no es simple y requiere de experiencia bioinformática. En la Comunidad Valenciana estamos desarrollando nuevas aproximaciones para reconstruir los eventos de transmisión, a partir de los datos de los genomas de una gran parte de los aislados obtenidos en los hospitales de la región. Dicha información será transmitida y complementada con los datos epidemiológicos, microbiológicos y demográficos del paciente e integrados en los sistemas de información sanitaria de la *Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana*. El objetivo es evaluar la contribución de la epidemiología genómica a un mejor control de la tuberculosis, bien porque permita identificar nuevos focos de transmisión, bien porque permite evaluar las aproximaciones de control epidemiológico existentes.

A la vez que información epidemiológica, la determinación de la secuencia genómica nos está también informando simultáneamente de la presencia de mutaciones asociadas a resistencias a antibióticos. Por lo tanto, el genoma completo también es una herramienta diagnóstica. De hecho, hay que destacar que en el Reino Unido se va a implementar la secuenciación genómica como herramienta diagnóstica en los hospitales ingleses, des-

pués de demostrar que es una aproximación coste-efectiva⁵. Sin embargo, tanto a nivel epidemiológico como a nivel diagnóstico, la gran barrera sigue siendo la dependencia de un cultivo positivo. Si fuéramos capaces de obtener el genoma completo a partir de muestra diagnósticos reduciríamos el tiempo de espera de diagnóstico de resistencias y de epidemiología de semanas (o incluso meses) a días. Ese futuro aún no está aquí, aunque hay muchos laboratorios en el mundo que están trabajando en ello. Mientras el futuro llega, debemos explorar las ventajas, pero también los desafíos que representa la secuenciación genómica como herramienta en la epidemiología y diagnóstico de la enfermedad.

Bibliografía

1. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age : ten years of next- generation sequencing technologies. *Nat Rev Gen.* 2016;17:333-51.
2. Gardy JL, Johnston JC, Sui SJH, *et al.* Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *N Engl J Med.* 2011; 364:730-39.
3. Roetzer A, Diel R, Kohl T A, *et al.* Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001387.
4. Stucki D, Ballif M, Bodmer T, *et al.* Tracking a tuberculosis outbreak over 21 years: strain-specific single-nucleotide polymorphism typing combined with targeted whole-genome sequencing. *J Infect Dis.* 2015; 211:1306-16.
5. Pankhurst LJ, Del Ojo Elias C, Votintseva AA, *et al.* Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4:49-58.

Actualización del documento de consenso de GESIDA sobre tratamiento de la TB en los pacientes con infección por VIH

Federico Pulido

Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia:

Federico Pulido

E-mail: fedepulido@gmail.com

La generalización del tratamiento antirretroviral (TAR) y su elevada eficacia en el control de la replicación viral, facilitando la recuperación inmune, se ha relacionado con una importante disminución de la incidencia de tuberculosis (TB) en los pacientes con infección por VIH. No, así obstante, la incidencia en

esta población sigue siendo elevada y persiste un mayor riesgo de fracaso terapéutico y de mortalidad. En un reciente análisis de la cohorte española prospectiva CoRIS, con 6.811 pacientes con infección por VIH (17.004 pacientes-año de seguimiento), la incidencia de TB oscila entre 12,1 y 14,1 por 1.000 personas-año¹,

lo que supone una incidencia más de 100 veces superior a la de la población general en España (10,8 por 100.000)².

Las bases del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados son, en esencia, similares a las de la población general, utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias. Sin embargo, la presencia de la infección por el VIH confiere a este tratamiento algunas peculiaridades, fundamentalmente derivadas de la posible inmunodeficiencia asociada y de la interacción con el TAR, que obligan a realizar consideraciones y recomendaciones específicas.

Con objeto de facilitar el manejo y el tratamiento de los pacientes con coinfección TB-VIH en España, el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) junto con el Plan Nacional sobre el Sida elaboraron en 2013 un documento de recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH, dirigido a todos los profesionales que atienden o que en algún momento puedan atender a pacientes con infección por el VIH³.

Desde entonces, algunas nuevas evidencias en este campo (fundamentalmente en lo referente al momento óptimo para iniciar el TAR en personas con diagnóstico simultáneo de TB y VIH, la disponibilidad de nuevos antirretrovirales que facilitan el tratamiento conjunto de ambas infecciones o la evolución de la epidemia de tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente) han hecho aconsejable una actualización del documento, que será publicada próximamente.

Como líneas generales, se debe recordar que todos los pacientes con tuberculosis e infección VIH deben recibir TAR simultáneamente con el tratamiento antituberculoso, demorándolo de 2 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento antituberculoso, en función de la situación inmunológica del paciente, para evitar complicaciones y facilitar la adherencia y tolerancia. La irrupción de los inhibidores de integrasa como fármacos pre-

ferentes en el TAR de inicio por su mayor eficacia y tolerancia obliga a considerarlos también en los pacientes con TB y VIH. Tanto raltegravir como dolutegravir (duplicando la dosificación habitual) son opciones ventajosas a considerar en este escenario. Respecto al tratamiento antituberculoso, en estos pacientes se debe administrar a diario, al menos durante la fase de inducción, no recomendándose en ningún caso las pautas administradas 2 veces por semana, que están absolutamente contraindicadas en pacientes con recuento de linfocitos CD4 < 100/ul). Además, la duración del tratamiento de la TB pulmonar susceptible debe prolongarse hasta los 9 meses en pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ en los que no se prevea una respuesta inmunológica adecuada, y en los pacientes en los que no se pueda asegurar una toma adecuada de todas las dosis prescritas.

Los pacientes con TB y VIH también tienen un riesgo elevado de empeoramiento paradójico de los síntomas y manifestaciones de la TB tras el inicio del tratamiento anti-TB y del TAR. Este cuadro, conocido como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (o IRIS, por sus siglas en inglés), debe ser reconocido y manejado adecuadamente para evitar cambios innecesarios de tratamiento.

Bibliografía

1. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, *et al*. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:700-708.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf
3. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, *et al*. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:672-684.

Multidrug-resistant (MDR)-TB in HIV-infected children

H. Simon Schaaf

Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa.

Correspondencia:

H. Simon Schaaf

E-mail: hss@sun.ac.za

The global burden of tuberculosis in children is approximately 850 000 - 1 million cases per year; of these, 25 000-30 000 have multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB; i.e. resistance to at least isoniazid and rifampicin)¹. It is not clear from the literature whether MDR-TB occurs more often in HIV-infected children than in HIV-uninfected children. However, in a cohort of >1700 culture-confirmed cases with known HIV status we found significantly more MDR-TB and rifampicin mono-resistant (RMR)-TB cases, but not isoniazid mono-resistant TB cases amongst children with HIV infection (HS Schaaf - unpublished data).

The challenge in HIV-infected children is to think of TB in the differential diagnosis and clinically distinguish TB from other conditions associated with HIV disease. If TB is suspected, specimens should be obtained from the children for microbiological confirmation before starting treatment. Although MDR-TB is a microbiological diagnosis, microbiological confirmation in children is often not possible therefore the diagnosis is made as follows:

- Confirmed if an MDR *M. tuberculosis* strain is isolated from a child.
- Probable MDR-TB if there is known contact with an infectious adult DR-TB case (>78-90% concordance in several studies).

Table 1. Different drug groups, currently recommended paediatric doses and cerebrospinal fluid penetration of the antituberculosis drugs.

MDR-TB Drug Groups	Recommended daily paediatric dose (once daily doses unless otherwise indicated)
Group A. Fluoroquinolones	
– Levofloxacin	15-20 mg/kg
– Moxifloxacin	10 mg/kg
Group B. Second-line injectable agents:	
Amikacin, kanamycin & capreomycin	18-20 mg/kg
Group C: Other core drugs	
– Ethionamide	15-20 mg/kg
– Terizidone/cycloserine	15-20 mg/kg
– Clofazimine	2-5 mg/kg (5-10 kg: 50mg alternative days; 10-20 kg: 50mg/day; >20 kg: 100mg/day)
– Linezolid	<10 years: 10mg/kg twice daily >10 years: 300-600 mg daily
Group D1: Add-on drugs	
– INH high-dose	15-20 mg/kg (max 400mg)
– Ethambutol	20-25 mg/kg
– Pyrazinamide	30-40 mg/kg
Group D2: New drugs	
– Delamanid	> 6yrs and >20kg: 50 mg twice daily > 12yrs and >35kg: 100 mg twice daily Currently no dose for younger children
– Bedaquiline	> 12 years and >33kg: 400mg daily for 2 weeks followed by 200mg 3 x/week for 22 weeks Currently no dose for younger children
Group D3: Other add-on drugs	
– Para-aminosalicylic acid (PAS)	150-200 mg/kg as single or divided daily dose
– Amoxicillin-clavulanate with meropenem or imipenem	20-30 mg/kg 8-hourly with meropenem/imipenem at bacterial doses

- Possible MDR-TB if a child gets worse on treatment, failing adherent treatment or if an adult source case who has no drug susceptibility test (DST)-result is a treatment failure, a retreatment case or died of TB during adherent treatment.

Both genotypic (Xpert MTB/RIF and line probe assays as well as gene sequencing) and culture and DST is used for microbiological diagnosis, with the advantage of genotypic tests of being more rapid, but cultures are still the gold standard and provides the opportunity for wider range of DSTs to be performed

Treatment of MDR-TB is “rapidly” changing: the armamentarium of drugs are increasing with repurposed drugs (e.g. linezolid, clofazimine and meropenem/amoxiclav) and new drugs (delamanid and bedaquiline) being added. The WHO have recently reorganized the different drug groups to include these and also introduced a 9-12-month shortened regimen for RMR or strictly MDR-TB cases, including children and HIV-infected patients².

There are multiple challenges in managing children with MDR-TB and HIV: Antiretroviral therapy (ART) and MDR-TB treatment are given together – often with additional supplements and treatment of other conditions. This leads to children receiving many drugs, which could have similar drug adverse effects; drug-drug interactions may occur (although not as prominent as with the rifamycins); child-friendly formulations of second-line anti-TB drugs are rarely available; and currently almost all children co-infected with MDR-TB/HIV still receive a daily second-line injectable agent causing adverse events and

administering problems (IV or IM). Pharmacovigilance is needed to identify adverse events of the anti-TB drugs during treatment^{3,4}.

Last but most important are attempts to prevent MDR-TB in child contacts of MDR-TB cases⁵. The opinion is swinging in favour of preventive therapy although there is much debate about the optimal regimen; however, careful follow-up remains essential in all contacts to identify development of disease early and provide appropriate therapy.

References

1. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1193-201.
2. World Health Organisation. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO/HTM/TB/2016.04. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/ (Accessed October 2016).
3. Schaaf HS, Thee S, van der Laan L, Hesselting AC, Garcia-Prats AJ. Adverse effects of second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Oct;15(10):1369-81.
4. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Hesselting AC. Adverse effects of second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opinion Drug Safety*. 2016 Aug 22:1-10. [Epub ahead of print]
5. Seddon JA, Fred D, Amanullah F, et al. Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: evidence-based recommendations. Policy Brief No. 1. Dubai, United Arab Emirates: Harvard Medical School Center for Global Health Delivery–Dubai. 2015. <http://sentinel-project.org/2015/11/09/hms-center-for-global-health-delivery-dubai-publishes-1st-policy-brief/> (Accessed October 2016).

The Global Fund Support to fight Tuberculosis and TB/HIV

Anna Scardigli

Tuberculosis Advisor, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Geneva, Switzerland.

Correspondencia:

Anna Scardigli

E-mail: Anna.Scardigli@theglobalfund.org

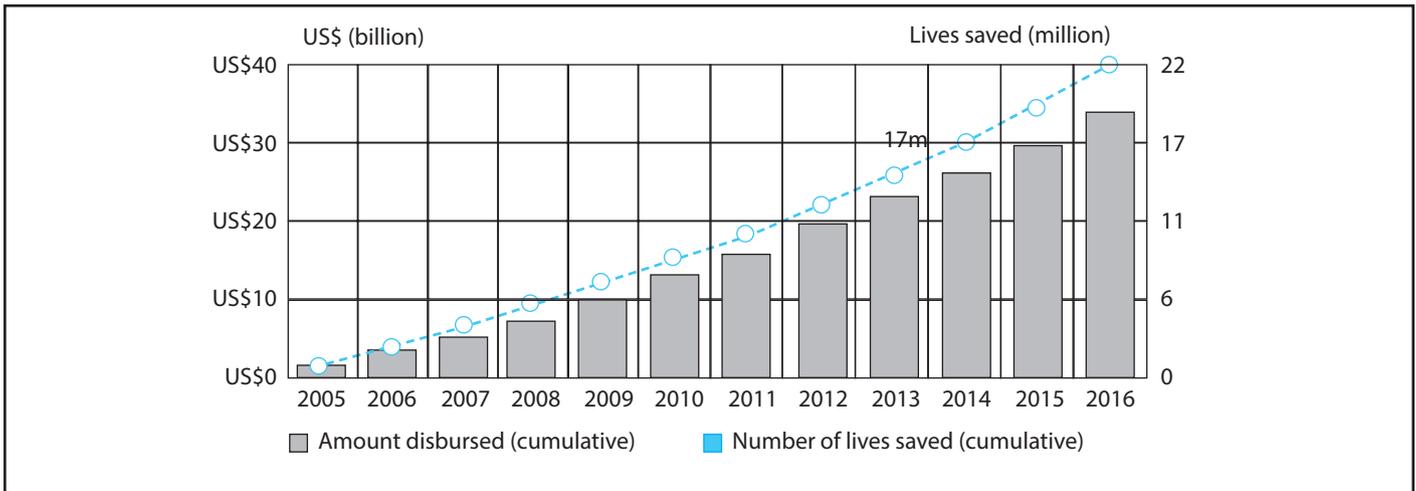
Background

The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GF) was created in 2002 to raise, manage and invest the world’s money to respond to three of the deadliest infectious diseases, such AIDS, Tuberculosis and Malaria. The GF is a partnership organization that brings together finances, technical expertise, the experience and

knowledge of communities affected by the diseases, innovation and a capacity for constant evolution. The partners come with diverse abilities and points of view, but with the common aim to serve people, to strive for social justice, and to achieve impact against the three diseases - and ultimately end the epidemics.

The GF raises and invests nearly *US\$4 billion a year* to support programs run by local experts in countries and communities most

Figure 1. Number of Lives Saved Through Global Fund-Supported Programs.



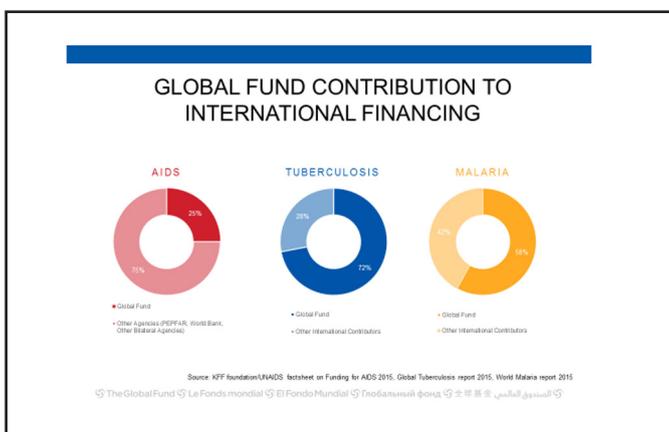
in need. As part of the principles of the GF approach, countries' ownership is an essential component, which means that people implementing programs on the ground determine their own solutions to fighting the three diseases - tailors its response to the political, cultural and epidemiological context - and take full responsibility for them.

The GF investment in health programs has grown steadily, and as of July 2016, it had disbursed *US\$30 billion* to support country programs and this has contributed to: *save 20 million lives saved and decline of one-third* in the number of people dying from HIV, TB and malaria.

In countries where the Global Fund invests on TB and HIV, *9.2 million people* were put on antiretroviral treatment for HIV so far, and *15.1 million people* have received TB treatment.

In the case of Tuberculosis, the Global Fund is the largest contributor, providing *three-quarters of all international financing for TB*, focusing on countries with the highest disease burden and with the highest proportion of affected populations.

Figure 2.



In addition to supporting disease specific Programs, the organization considers building *resilient and sustainable systems for health* critically important to end HIV, TB and malaria as epidemics, and to create substantial positive effects on the overall systems for health. Therefore, *40%* of Global Fund investments go toward building resilient and sustainable systems for health.

Additionally, the Global Fund supports countries in expanding programs that *remove human rights- and gender-related obstacles to health care* so that everyone can access the health services they need. To specifically address the inequalities affecting women and girls, its investments have increased significantly in the past six years, with about *60%* of the organization's total investments now directed to these groups.

The Ebola outbreak in West Africa and the increasing global crisis of refugees and displaced people have revealed unique problems in providing access to health care in challenging operating environments. *Challenging operating environments* account for *one-third* of the global disease burden for HIV, TB and malaria and one-third of Global Fund investments.

Finally, The Global Fund plays a catalytic role in spurring greater investment. The proportion of investments in health that come from domestic financing is growing each year (more than half of funding for HIV, more than three-quarters for TB and around a quarter for malaria), and this financing requirement is an effective way to work with governments to stimulate domestic investments in health. To date, countries have committed an additional *US\$6 billion* to their health programs for 2015-2017 – a *41%* increase in domestic financing for health.

Lastly, it has to be reminded that investing in these diseases has a concrete impact not only on the patients affected by them, but also in terms of economic return. And this is especially relevant for TB.

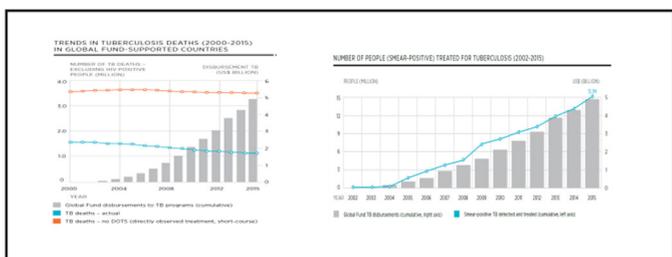
Figure 3.



Progresses and challenges in The Global Fund support to TB, TB/HIV and MDR-TB.

Over the last 15 years the number of *deaths from TB* declined 31% in countries where the Global Fund invests (excluded deaths among co-infection of HIV and TB). And if we consider only the 2015, it is estimated that the number of deaths would have been more than *three times higher* in the absence of interventions. This decline was supported by an increase in the number of TB cases detected and treated over the past decade. On the other side, the number of TB cases averted has been growing each year, with a substantial increase in funding for TB prevention, diagnosis and treatment.

Figure 4.



Despite steady yearly declines in the number of new infections and deaths, TB remains a stubborn and deadly challenge; in 2015, TB surpassed HIV as the leading killer among infectious diseases (largely due to faster progress against HIV, which lowered HIV-related deaths in comparison with TB).

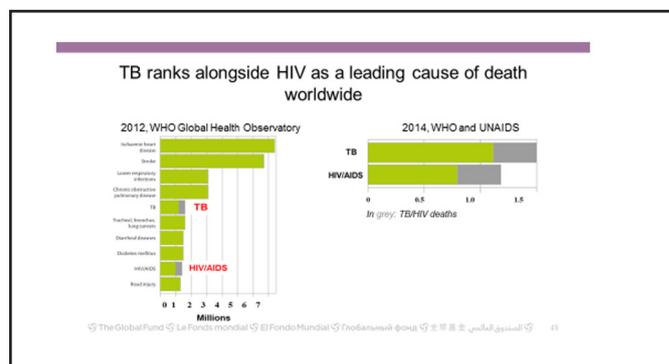
In 2000, *AIDS* seemed unstoppable, but since then, enormous progresses have been done. After peaking in 2005, the number of HIV-related deaths has declined by 45% in countries where the Global Fund invests. Here programs provide ARV therapy for 9.2 million people – more than half the global total of people on treatment.

Globally, as a result of the collective efforts of all governments and partners, 46% of all people living with HIV now have *access to ARV therapy* – a striking increase from 2.7 percent in 2000 and just 6.8 percent in 2005.

A leading factor in expanding access to treatment is reducing prices for ARVs. The Global Fund's pooled procurement mechanism delivers HIV drugs more effectively and reliably and at sharply lower cost. In 2000, a one-year supply of ARVs cost more than US\$10,000. It can now cost as low as US\$94.

TB/HIV co-infection is an enduring problem, with HIV infection complicating treatment and care for TB patients, and TB the most frequent primary clinical diagnoses and the commonest cause of death among HIV patients. As of March 2016, forty single TB/HIV concept notes from 39 countries were submitted to the Global Fund. In fact, to encourage country dialogue among TB and HIV programs, stakeholders and communities affected by the two diseases, the Global Fund required countries with high TB and HIV burdens to develop TB/HIV joint applications to request funds. The aim is to achieve better coordination and collaboration in planning and implementing activities that address TB and HIV communities, to take advantage of all the possible synergies and opportunities for efficiencies and for better results, and for larger impact. However, moving from theory to practice may be tough, and sometimes the implementation on the ground of TB/HIV joint interventions is challenging. Although most of the so-called TB/HIV collaborative activities recommended by WHO – World Health Organization have shown great progresses in the last years, IPT –isoniazid preventive therapy is greatly lagging behind. However, overall, the single concept note has enabled intensified dialogue between stakeholders of the two respective programs and a more comprehensive review of applications, with focus on leverages in health and community systems strengthening for TB and HIV.

Figure 5.

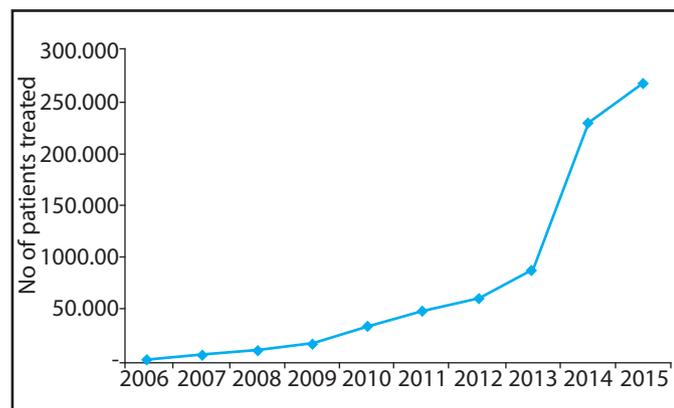


Multidrug-resistant TB (MDR-TB) has received increasing attention as it grows into a potentially catastrophic threat to public health, especially in Eastern Europe, some countries in Asia and

parts of Southern Africa. MDR-TB and XDR-TB (extensively resistant TB) increase the cost, complexity and length of treatment.

MDR-TB cases treated by GF-supported programs increased from 64,000 in 2012 to 270,000 in 2015, and there has been an increasing trend of funding available for MDR-TB through allocation, reprogramming and savings (from 9% in 2008 to over 30% in 2014).

Figure 6. Cumulative No of MDR-TB patients treated by GF-supported programs.



Global Fund grants support the procurement and supply of *second-line anti-TB drugs and ancillary medicines* required for quality clinical management of MDR-TB patients.

Several countries have included funding requests for introduction of *new drugs such Bedaquiline and Delamanid* - including support for monitoring drug safety and capacity building .

The GF has financed introduction of *MDR-TB short regimens* as part of operational research in several countries, and the investments have contributed to generating additional evidence to inform the recent WHO recommendation (May 2016). The majority of countries currently are reprogramming their grants/savings to introduce and/or scale-up these shorter regimen following the new WHO recommendation. These shorter regimens cost less half the cost of the conventional treatment and are expected to enable improved outcomes (over 80% of successful outcomes in the cohorts of patients on short regimens so far).

In the last few years Global Fund grants have largely supported introduction and *scale-up of Xpert MTB/RIF* and other molecular diagnostic tests. However, Xpert implementation and complete laboratory expansion plan results sometimes challenging, with underused machines, restrictive algorithms and weak sample transport systems. Additionally, in various countries is challenging maintaining aligned diagnostic and treatment capacities, and MDR-TB outcomes are still poor.

The GF grants have also contributed to the *reform model of treatment of TB / MDR-TB*, from hospital-based to outpatient treatment to ambulatory and patient-centered treatment, and have also supported cross-sector collaboration through private sector engagement of other care providers, such as *public-private mix* for MDR-TB cases. In some countries, especially in Asia, where the majority of TB and MDR-TB patients may initially access services from private providers, this is especially relevant to improve case detection and management.

To ensure that patients receive adequate and appropriate support during diagnosis and treatment, and in order to avoid catastrophic costs to patients and their families, *“enabler” packages* are also funded through the grants. These include information/education, psychological support, and material support to cover transportation costs, nutritional needs, and other services.

In addition to funding technical assistance through the grants allocated to the countries, GF provides support for all *regional Green Light Committees (rGLCs)* to provide *technical support* to the countries.

Finally, *Drug-resistance surveys* are funded in an increasing number of countries to generate data and evidence for planning purposes, as well as for designing country-specific regimens and for monitoring trends of MDR-TB to guide high-impact investments.

Lastly, special funding are provided to *address cross-border issues* including MDR-TB response among migrant workers, TB among mining communities in Southern Africa region, Supranational laboratory in East and Southern Africa and TB/MDR-TB among Syrian refugee and migrants.

Future Scenario

The Global Fund seek to mobilize US\$13 billion for the Fifth Replenishment (for the period 2017-2019). Analysis show that this level of investment, combined with significant increases in domestic financing, with other external funding remaining steady, and with advances in implementation, would reach 80 percent of the total need projected by partners.

Overall, a US\$13 billion (13.000 millions) contribution for the Fifth Replenishment would:

- Save up to 8 million lives through programs supported by the GF, leading to 30-32 million lives saved cumulatively by 2020;
- Avert up to 300 million new infections across the three diseases;
- Allow the GF to make substantial contributions towards building resilient and sustainable systems for health;
- Support partners in domestic investment of US\$41 billion toward the three diseases;

- Support strengthened responses for women and girls, key populations and human rights;
- Lead to broad economic gains of up to US\$290 billion over the coming years, based on estimates on the return on investment for implementing each of the global plans. These are based on the economic value of better health and a more productive society by trying to capture productivity and consumption gains, including through household savings, and calculating that each person who goes on lifesaving treatment is a potential contributor to the economic health of a community.

Actually, at the fifth replenishment held in Montreal on September 2016, a donors' pledge of approximately 13 Billion has been achieved.

There is no obstacle too great, nor too difficult, which cannot be overcome by collective action and persistence. That lesson is

especially manifest in global efforts to end HIV, TB and malaria. Good results have become clearly visible in the last years, but a lot of work still needs to be done to achieve the ambitious targets set by WHO, STOP TB and Unaided to end the epidemics.

Therefore, continued and stepped-up commitment of stakeholders to addressing the interlinked epidemics more effectively remains essential.

References

- The Global Fund Results Report 2016.
- The Global Fund Investment Case Fifth Replenishment 2017-2019.
- The Global Fund website: www.theglobalfund.org.
- Joint TB and HIV programming in the funding model. An analysis of single TB/HIV concept notes 2016.
- Data and graphs from Access to Funding and Technical Advice and Partnership Departments, The Global Fund.

MESA: Factores de riesgo

Moderadores: **Joan Ruiz-Manzano.** *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Lydia Luque. *Vithas Xanit Internacional. Málaga.*

Diabéticos con tuberculosis o tuberculosos con diabetes... ¿Por dónde empezamos?

Josep Franch^{1,2}, Antonio Moreno-Martínez^{3,4}

¹Raval Sud – CAP Drassanes, Barcelona. ²Grupo de investigación DAP_cat del IDIAP Jordi Gol. ³Servicio de epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁴CIBER de epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España.

Correspondencia:

Josep Franch

E-mail: josep.franch@gmail.com

Antonio Moreno

E-mail: amoreno@aspb.cat

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 constituye un problema sanitario a nivel mundial, puesto que es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. Recientes estudios epidemiológicos en España (di@bet.es) demuestran que afecta al 13,8% de la población adulta, con un progresivo incremento en las últimas décadas, sin visos de remitir en los próximos años¹.

La importancia de la enfermedad viene determinada no sólo por su alta prevalencia sino por su alta co-morbilidad con presencia de graves complicaciones que empeoran la calidad de la vida e incrementan la mortalidad. Las personas que padecen la enfermedad diabética constituyen un grupo poblacional con una mayor morbi-mortalidad que la población general. La diabetes es la principal causa de ceguera, insuficiencia renal crónica y de amputaciones no traumáticas en los países desarrollados. Su presencia duplica el riesgo de infarto de miocardio en varones y lo cuadruplica en mujeres, y es, junto con el tabaquismo, la principal causa de arteriopatía periférica. Es por ello que la diabetes tipo 2 es una de las enfermedades crónicas que provoca a largo plazo una mayor morbilidad, mortalidad y deterioro en la calidad de vida de las personas que la padecen, a lo que es necesario añadir el elevado coste económico que supone para el Sistema Sanitario (sólo los costes directos ya se incrementan en un 64%)²⁻⁴.

Hace más de 20 años que se ha demostrado en múltiples estudios epidemiológicos una asociación directa entre los niveles de glucemia y el riesgo de desarrollar complicaciones, de tal manera que cuanto mayor es el nivel de glucemia y el tiempo

de exposición a la misma, mayor es el riesgo de aparición de complicaciones. Esta relación se ha observado tanto para las complicaciones microvasculares como para las complicaciones macrovasculares o la neuropatía diabética. Sin embargo, las personas con DM también tienen un mayor riesgo de presentar otros tipos de complicaciones como la periodontitis o la mayor incidencia de infecciones. El control metabólico influye no solo en la incidencia de estas complicaciones sino también en su gravedad. Se conoce que la inmunidad está alterada en los pacientes con DM. La mayor incidencia de infecciones en la población diabética se ha demostrado tanto en el caso de las infecciones bacterianas como de las micóticas o las víricas⁵. Diversos estudios han analizado la fisiopatología de este fenómeno, concluyendo que podrían existir alteraciones en la función de defensa de los leucocitos polimorfonucleares y de los linfocitos T y B, con una menor capacidad de quimiotaxis y fagocitosis, junto a unos menores niveles de inmunoglobulinas IgG y IgA y diversas alteraciones del complemento. Con el control de la hiperglucemia, la eficiencia bactericida de los neutrófilos de las personas con diabetes aumenta significativamente. Otros factores involucrados son la disminución de las reacciones de defensa hormonales (disminución de la respuesta de las hormonas de estrés), microvasculares (isquemia de los tejidos) y neurológicas (disminución de la sensibilidad cutánea)⁶⁻⁸.

La relación existente entre DM y TB es conocida desde la antigüedad pero el incremento espectacular de la obesidad y de

la DM en los últimos años, especialmente en países asiáticos, con una alta carga de TB, ha resaltado la importancia de enfocar estos problemas de salud de forma conjunta. Factores inmunitarios y un mal control metabólico, entre otros, se han relacionado con la aparición de TB activa en estas personas. Sin embargo, los mecanismos por los cuales hay esta mayor susceptibilidad no están bien aclarados. Hay algún estudio que puso en evidencia que una persona con DM tiene 3-4 veces más probabilidades de presentar TB que una persona no diabética⁹. Y también se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar resistencia al tratamiento, una mala evolución de la infección, la presencia de formas cavitadas e infiltrativas y un mayor número de efectos secundarios relacionados con el tratamiento estándar de la TB. Sin embargo, no todos los estudios realizados presentan resultados homogéneos para todos los factores y las prevalencias de coinfección varían en función de los países estudiados y de

la carga de TB que presentan así como de la prevalencia de DM en estos países^{10,11}.

En un estudio reciente realizado en nuestra ciudad, se vio que la prevalencia de casos de DM entre los casos notificados de TB se mantuvo estable entre los años 2000 y 2013 presentando cifras de prevalencia similares a las observadas en la población general. La DM fue más frecuente entre los mayores de 40 años y entre los nacidos en España¹².

En los últimos años, las estrategias implementadas para el control de la TB ha permitido reducir la incidencia de la enfermedad, si bien no de forma homogénea. En 2014, se notificaron a la OMS 6 millones de nuevos casos de TB, un 63% de las personas que se estima fueron diagnosticadas de TB durante ese mismo año. El 58% de los casos notificados procedían de Asia sudoriental (fundamentalmente de Bangladesh, India, Indonesia, Birmania y Tailandia) y del Pacífico Occidental (especialmente de Camboya,

Figura 1. Incidencia de TB-en no diabéticos en Ciutat Vella, 2000-2015.

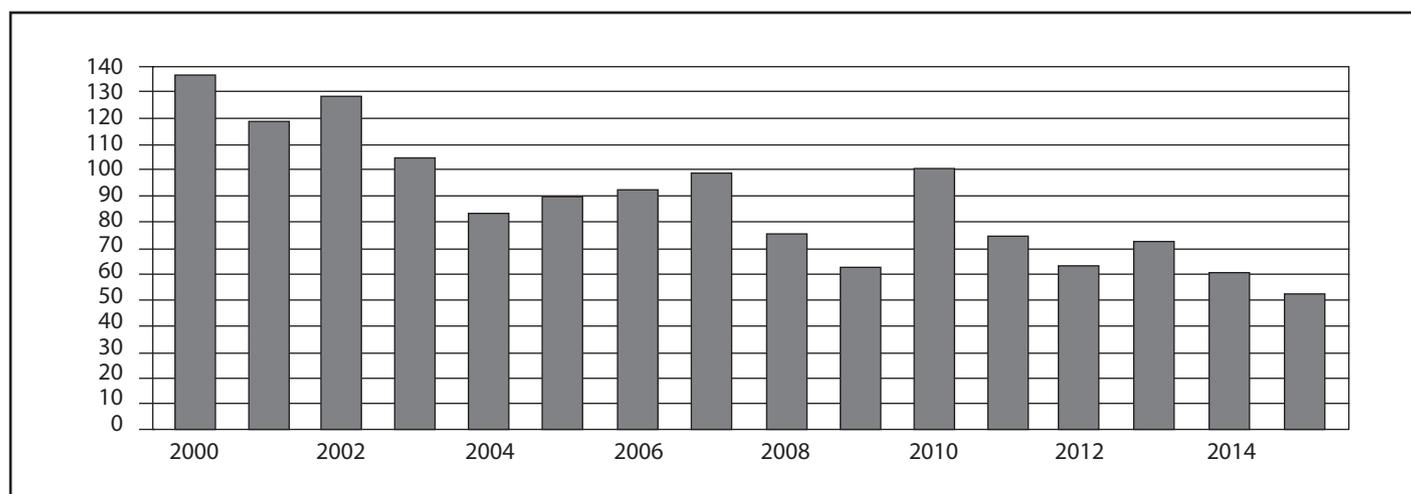


Figura 2. Incidencia de TB-diabetes en Ciutat Vella, 2000-2015.

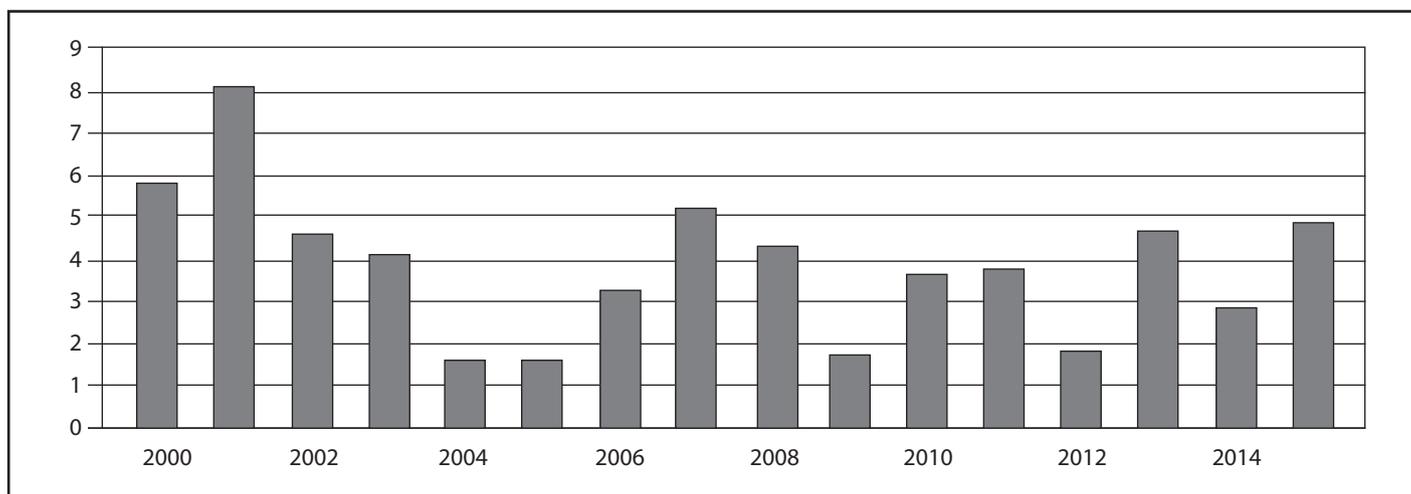
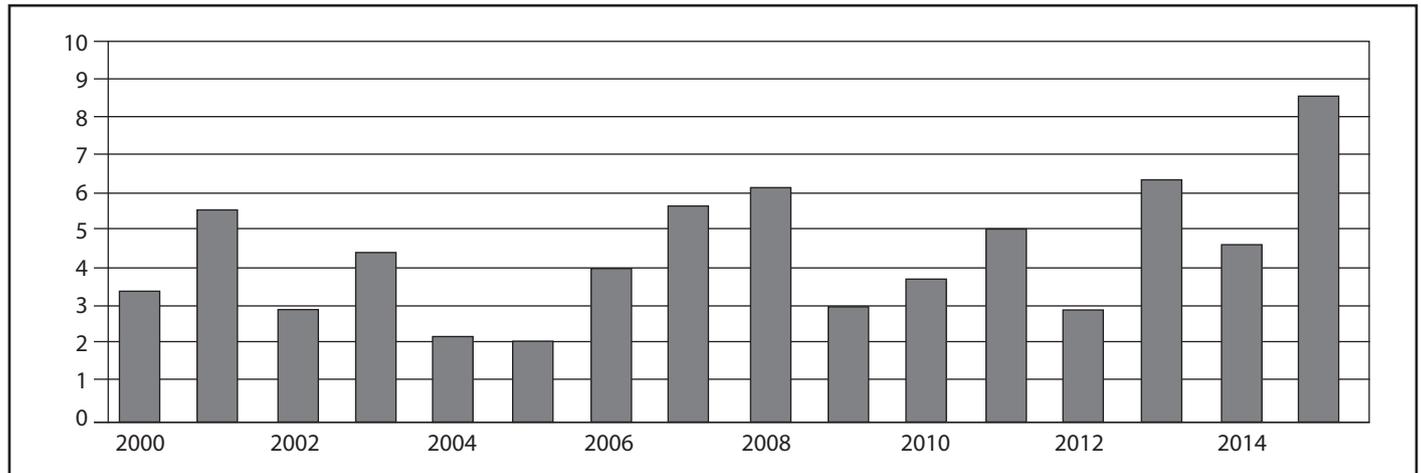


Figura 3. Prevalencia de casos con TB y diabetes en Ciutat Vella 2000-2015.

China, Filipinas y Vietnam). En el mismo periodo, 321.421 casos de TB fueron notificados en Europa, según cifras de la OMS¹³. Mientras en España se notificaron 5.018 casos, un 10% menos que el año anterior, en Cataluña fueron 1132 los casos declarados lo que corresponde a unas tasas de 10,8 y 15,5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente¹⁴.

Ciutat Vella, es uno de los 10 distritos de Barcelona con una elevada población inmigrante (43,5% del censo), fundamentalmente de origen Pakistani, que se ha ido manteniendo a lo largo de los últimos años y con la tasa de TB más alta de toda la ciudad (tasa bruta de 75,05 por 100.000 habitantes, en 2013)¹⁵. En *Ciutat Vella*, en los últimos 16 años (de 2000 a 2015), la tasa de incidencia de casos de TB entre las personas sin DM varió desde los 137 casos por 100.000 habitantes en el año 2000 y los 53 casos por 100.000 habitantes en el año 2015 (Figura 1), frente a tasas de 8,2 casos por 100.000 habitantes en 2001 y de 1,7 casos por 100.000 habitantes entre las personas diagnosticadas de TB y con DM (Figura 2). La prevalencia de casos con TB y DM se ha mantenido en estos últimos años entre el 2,2% en 2004 y el 8,6% en 2015 (Figura 3)¹⁶.

Si la aparición del VIH/SIDA significó un cambio de tendencia en el perfil evolutivo de la TB a nivel global, la creciente significación de la DM y otras enfermedades no transmisibles puede facilitar un nuevo cambio en la tendencia en los próximos años, especialmente en los países con alta carga de TB y bajos ingresos económicos. En consecuencia, la OMS ha resaltado la importancia de acometer conjuntamente esta dualidad, la coexistencia de TB y DM, con abordajes que permitan identificar y controlar ambos procesos de forma integrada. Consideramos, pues, fundamental conocer la relación epidemiológica de ambas enfermedades y los factores implicados en nuestro medio de modo que faciliten establecer programas conjuntos.

Bibliografía

1. Soriguer F, Godoy A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
2. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*. 1992;15:1141-51.
3. Lel J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2009;30:834-9.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl1):S11-66.
5. Atreia A, Kalra S. Infection in diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:1028-30.
6. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harries T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:48-58.
7. Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fiosher BM, Gemmel CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function I diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med*. 1995;12:916-20.
8. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic to specific infections. *Diabete Metabolisme*. 1992;18:187-201.
9. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLOS Med*. 2008;5:e152.
10. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol*. 2011;40:417-28.
11. Cordeiro da Costa J, Oliveira O, Baía L, Gaio R, Correia-Neves M, Duarte R. Prevalence and factors associated with diabetes mellitus among tuberculosis patients: a nationwide cohort. *Eur Respir J*. 2016. Doi: 10.1183/13993003.00254-2016.
12. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau A, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JÁ, *et al.* Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:1507-12.
13. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
14. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Indicadores2014.pdf>
15. Disponible en: <http://www.bcn.cat/estadistica/castella/>
16. Datos del Programa de Tuberculosis.

Prevalencia e incidencia de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario

Enrique J. Vera-Remartínez, Julio García-Guerrero

Centro Penitenciario Castellón I. Castellón.

Correspondencia:

Enrique J. Vera-Remartínez

E-mail: enriquevera@ono.com

Introducción

La Infección Tuberculosa Latente (ITL) es un proceso inmunitario de respuesta del organismo humano frente a la exposición del agente causal de la tuberculosis. Constituye un problema muy importante de salud pública en los centros penitenciarios, no sólo por su incidencia, sino porque tal vez, sea la única patología para la que el hecho de estar en prisión constituye, en sí mismo, un factor de riesgo. Tenemos bien caracterizada la prevalencia de infección tuberculosa en prisiones^{1,2} y la proporción de personas que ingresan desde libertad estando ya infectados por la tuberculosis³, pero existe pocos trabajos que estudien los aspectos concretos de la incidencia, riesgo y transmisión de la infección tuberculosa en prisiones. Los que hay en España son de hace ya varios años^{4,5}.

El objetivo principal del trabajo será conocer si la exposición al medio penitenciario implica mayor riesgo de ITL. Como objetivo secundario se describirán las características de la muestra estudiada y se estimará la prevalencia de ITL en nuestro centro.

Material y método

Estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo de cohortes, realizado en el centro penitenciario de Castellón I entre 2012 y 2014. Se recogió el resultado de la intradermoreacción de Mantoux (PPD) en todos los presentes en fecha 1/07/2012 y en los que ingresaron entre 1/7/2012 y el 31/12/2012 (Periodo de reclutamiento). Los resultados positivos (induración ≥ 5 mm.) se consideraron casos prevalentes y los negativos se dividieron en 2 cohortes: ingresos primarios (no expuestos), o que nunca hubiesen estado en prisión y resto de internos (expuestos), siguiendo ambas cohortes durante 18 meses y repitiendo la PPD cada 6 meses en busca de casos incidentes. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas relacionadas con el objetivo. Se realizó un análisis estadístico descriptivo: variables cualitativas en forma de frecuencias absoluta y relativa. Variables cuantitativas en forma de medias

con sus correspondientes IC 95%. Se relacionaron variables mediante modelos estadísticos clásicos y de regresión logística binaria, posteriormente multivariante ajustado por edad. Determinamos Riesgos (R) en ambas cohortes, Riesgo Relativo (RR) y Tasa de Incidencia (TI) de ITL. Se utilizó SPSS v.20. El proyecto fue informado favorablemente por un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado y contó con la pertinente autorización administrativa. Todos los pacientes incluidos firmaron consentimiento informado.

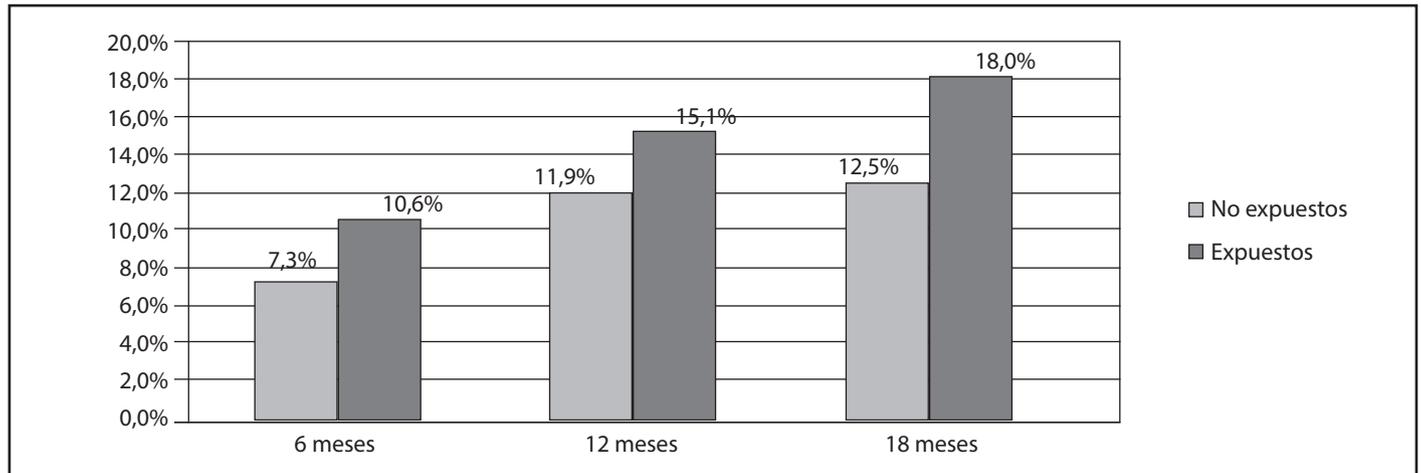
Resultados

La muestra estuvo constituida por 544 personas: 476 (87,5%) varones y 68 (12,5%) mujeres. Españoles 371 (68,2%), extranjeros 173 (31,8%). La media de edad 39,6 años IC 95% (38,8 a 40,5), mayor entre prevalentes 41,7 IC 95% (40,4 a 43,0) vs. 37,9 IC 95% (36,8 a 39,1) años ($p < 0,0001$). De ellos, 244 (44,9%) fueron prevalentes (42,2% en no expuestos vs. 57,8% en expuestos). A los 300 restantes se les realizó un seguimiento durante 18 meses, donde aparecieron 38 (12,7%) casos incidentes (34,2% en no expuestos vs. 65,8% en expuestos). Se originaron 91 (30,3%) de pérdidas en el seguimiento. La tasa de incidencia al final del seguimiento fue de 0,55 casos por 1.000 internos-año. Presentar ITL se asoció a ser varón (ORa: 1,909; IC 95%: 1,033 a 1,073; $p < 0,001$); extranjero (ORa: 2,246; IC 95%: 1,846 a 5,045; $p = 0,001$), Ex-UDI (ORa: 3,052; IC 95%: 1,846 a 5,045; $p < 0,001$) y fumador (ORa: 1,619; IC 95%: 1,073 a 2,441; $p = 0,022$). Es mayor el riesgo en los expuestos que en los no expuestos en las tres mediciones realizadas, siendo al final del estudio el RR=1,44 (IC 95%: 1,22 a 3,17).

Discusión

Es un estudio con un seguimiento temporal bastante amplio, aunque como limitación presenta un número relativamente abultado de pérdidas, 91 casos (30,3%), comprensible en un medio como el penitenciario, con acusada movilidad de los internos.

Figura 1. Riesgo de ITL en función del tiempo.



Llama poderosamente la atención que en el periodo de reclutamiento, entre los casos de prevalentes, el 42,2% se produce entre no expuestos (ingresos primarios) que no han tenido contacto previo con el medio, es decir, que cuando llegan a prisión por primera vez, han estado expuestos previamente al bacilo tuberculoso.

Entre los no prevalentes a los que se realiza seguimiento en el tiempo, su RR fue mayor de 1 en los tres periodos y de forma significativa, lo que demostró que el factor exposición del medio contribuye al desarrollo de ITL.

También los riesgos en expuestos y no expuestos van aumentando con el paso del tiempo en ambas cohortes (Figura 1), siendo mayor en la de los expuestos, aunque es de esperar que con el transcurso del tiempo tiendan a igualarse, lo que también apunta a que un mayor tiempo de exposición se corresponde con un mayor riesgo de ITL. Sería interesante realizar más estudios de seguimiento como este, así como intentar hacer posibles pre-

diciones de aparición de nuevos casos susceptibles de acabar desarrollando enfermedad tuberculosa.

Bibliografía

1. Martín-Sánchez V, Alvarez-Guisasola F, Caylá JA, Alvarez JL. Predictive factors of *Mycobacterium tuberculosis* infection and pulmonary tuberculosis in prisoners. *Int J Epidemiol.* 1995;24:630-6.
2. García-Guerrero J, Marco-Mouriño A, Sáiz de la Hoya P, Vera-Remartínez J y Grupo de estudio PREVALHEP en prisiones. Estudio multicéntrico de prevalencia de infección tuberculosa latente en las prisiones españolas. *Rev Esp Sanid Penit.* 2010;12:79-85.
3. Solé N, Marco A, Escribano M, Orcau A, Quintero S, del Baño L, et al. Prevalencia de infección tuberculosa latente en población que ingresa en prisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2012;14:12-8.
4. Martín V, Caylá JA, del Canto M, González J. Incidencia de infección tuberculosa en una prisión española. *Med Clin (BARC)* 2000;114:437.
5. Martín V, Guerra JM, Caylá JA, Rodríguez JC, Blanco M, Alcoba M. Incidencia de la tuberculosis e importancia del tratamiento de la infección tuberculosa latente en la población penitenciaria española. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):926-32.

Tuberculosis y factores de riesgo

Javier García

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Correspondencia:

Javier García

E-mail: javigarpe2002@yahoo.es

La tuberculosis sigue siendo en pleno siglo XXI un problema clínico y epidemiológico de primera magnitud. Los datos son elocuentes: según el último informe anual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en 2015, seguimos teniendo una incidencia anual de más de 9 millones de casos nuevos, con una distribución geográfica desigual, donde Asia (58% de los casos) y África (28%) son las zonas más afectadas. Además, seguimos perdiendo cada año a 1,5 millones de pacientes, dato demoledor en una patología prevenible y curable.

Los factores de riesgo para padecer esta enfermedad se han dividido clásicamente en factores atribuibles al paciente, y en factores socioeconómicos y ambientales. La importancia de cada uno de ellos varía según el nivel de desarrollo de los países y según la ubicación social de los enfermos.

Entre el primer grupo de factores, destacaríamos los siguientes:

- Estado nutricional.
- Abuso de sustancias (tabaco, alcohol, drogas).
- Enfermedades sistémicas (neoplasias, diabetes, nefropatías, silicosis, cirrosis, etc).
- Situaciones con deterioro del sistema inmune (terapias biológicas, trasplantes, VIH, uso de esteroides).
- Edad y sexo.

Los factores socioeconómicos y ambientales siguen condicionando la vigencia de la alarmante situación de la tuberculosis

y requieren medidas específicas para su control. Necesariamente incluyen:

- Contacto prolongado con enfermos bacilíferos.
- Nacimiento en zonas endémicas de tuberculosis.
- Grupos étnicos minoritarios.
- Estatus socioeconómico, que puede acarrear pobreza, desnutrición, hacinamiento, marginación y falta de acceso a sistemas sanitarios.

A la luz de todos estos datos, y teniendo en cuenta el perfil epidemiológico actual de los enfermos tuberculosos, es inevitable la adopción conjunta de medidas sanitarias y sociales para disminuir el número de casos. La detección y tratamiento precoz de los enfermos, la quimioprofilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, la actuación en ambientes propicios a la transmisión de la misma, la adopción de medidas tendentes a acabar con las desigualdades entre países y segmentos de población, y la integración social, económica y laboral de la población inmigrante son actuaciones insoslayables para conseguir los objetivos propuestos.

Bibliografía

1. WHO Global Tuberculosis Report 2015. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2015.22
2. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 125:8.
3. D'Ambrosio L, *et al.* Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J.* 2014;43:1410-20.

MESA: Investigación y cooperación en TB

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

Josep M^a Miró. *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona.*

Epidemiological trends in Eastern Europe – TB and migration

Timo Ulrichs

Akkon University for Human Sciences. Berlin.

Correspondencia:

Timo Ulrichs

E-mail: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de

The biggest challenge in fighting tuberculosis in the WHO-European Region is the fast growing rate of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the region.

Multidrug-resistance, aggravated by an emerging HIV-epidemic in many of the successor states of the former Soviet Union, counteracts all efforts to efficiently control tuberculosis. In

fact, we more and more lose control, and tuberculosis already gets virtually untreatable in some areas of our WHO-European Region. Thus, the development of new drugs and novel

vaccine candidates becomes more and more urgent. In addition, in 2015, about 1 million refugees arrived in Germany, many of them without sufficient medical care. The risk of tuberculosis cases in refugee shelters increases with incomplete medical coverage. Tuberculosis care and control

facilities in Germany do their best in screening and assisting in prevention programs. Many Eastern European partners of Koch-Mechnikov-Forum (KMF) also have many refugees in their countries and a big experience in how to control tuberculosis in this context.

To address these challenges, KMF and its Eastern European partners initiated scientific collaborative projects in the fields of immunology, medical microbiology, epidemiology and public health. To characterize the situation of TB and migration, KMF collaborates with many partners in Moldova, Georgia and Russia where experiences with migration in TB control are very widespread. The presentation on the 20th International Congress on TB 2916 in Barcelona will review current epidemiological trends and actual counter measures in containing TB.

Oportunidades de financiación en el Tercer programa de salud UE (2014-2020)

María José González de Suso

PNC Programa de Salud UE. SG Programas Internacionales de Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Correspondencia:

María José González de Suso

E-mail: mgsuso@isciii.es

En virtud de su tratado constitutivo, la Unión Europea (UE) tiene la obligación de garantizar la protección de la “salud en todas sus políticas”, y de colaborar con los Estados miembros (EMs) para mejorar la salud pública, prevenir las enfermedades y eliminar las fuentes de peligro para la salud física y mental.

El Programa de Salud de la UE es el principal instrumento con que cuenta la DG SANTÉ de la Comisión Europea para impulsar la Estrategia de Salud de la UE. Su objetivo es apoyar y complementar las iniciativas de los EMs en el ámbito de la salud.

El Programa se implementa a través de los Planes Anuales de Salud (PAS) publicados año tras año a lo largo del período 2014-2020. Definen las distintas acciones en las áreas prioritarias establecidas en el Reglamento (UE) nº 282/2014 relativo a su creación, y establecen los criterios y prioridades de financiación.

El presupuesto total del Tercer Programa de Salud UE para el periodo 2014-2020 es de casi 500 M €. Aborda cuatro prioridades temáticas:

- Promover la salud, prevenir las enfermedades y fomentar entornos que propicien estilos de vida saludables, teniendo en cuenta el principio de “salud en todas las políticas”.
- Proteger a los ciudadanos de la UE de las amenazas transfronterizas graves para la salud.
- Contribuir a unos sistemas sanitarios innovadores, eficientes y sostenibles.
- Facilitar el acceso de los ciudadanos de la UE a una asistencia sanitaria mejor y más segura.

La Agencia Ejecutiva de Consumidores, Salud, Agricultura y Alimentación (*The Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency*, CHAFEA), con sede en Luxemburgo, asiste a la Comisión Europea en la gestión y ejecución del Programa de Salud UE, y cada año publica el PAS, organizando una convocatoria de propuestas.

Los PAS detallan las prioridades y acciones que se llevarán a cabo a lo largo del período 2014-2020, así como los diferentes instrumentos financieros que conforman la convocatoria:

- *Subvenciones para proyectos* (Grants for projects): iniciativa de colaboración entre diferentes organizaciones/grupos de investigación de distintos EMs, que aúnan esfuerzos para ejecutar varias tareas con arreglo a un conjunto común de objetivos. Todos los proyectos deberán:
 - Generar un alto valor añadido a escala de la UE.
 - Contar con la participación de un mínimo de tres socios (personas jurídicas independientes) de diferentes países.
 - Ser innovadores, y con una duración de no más de tres años.
- *Acciones conjuntas de los EMs* (Joint Actions): son cofinanciadas por las autoridades competentes responsables en materia de salud en los EMs, los Ministerios de Salud, o los organismos del sector público y ONGs sujetas al mandato de tales autoridades competentes. Las propuestas de Acción Conjunta deben ofrecer una auténtica dimensión europea para que resulten razonables tanto desde el punto de vista técnico como en lo que atañe a la formulación de políticas. Dependiendo del alcance y temática de la acción, participan un número importante de socios europeos.
- Subvenciones de funcionamiento (Operation grants): contribuyen a la financiación de costes esenciales de funcionamiento de las ONGs que promuevan iniciativas en el ámbito de la salud pública. Se les exige un papel eficaz en los procesos de diálogo social a escala UE, para que persigan, al menos, uno de los objetivos específicos del Programa, y tengan una cobertura geográfica equilibrada en la UE.
- Subvenciones directas a Organismos Internacionales (OCDE, Consejo de Europa, OMS), conferencias, premios, evaluaciones, estudios, servicios TICs...

Los temas prioritarios que aborda el actual Plan Anual de Salud 2016 son: salud de los migrantes, enfermedades crónicas, Redes Europeas de Referencia (ERNs), resistencias a los antimicrobianos y dispositivos sanitarios, con un presupuesto total de 58 M €.

Cada vez alcanzan mayor protagonismo las convocatorias de contrataciones públicas mediante licitaciones (*Call for tenders*) con el fin de adquirir productos, servicios o contratos de servicios para evaluación y otros servicios expertos.

Los principios de contratación por los que se rigen las licitaciones son: los de transparencia, proporcionalidad e igualdad de tratamiento y no discriminación. Al convocar las diferentes licitaciones, en la página web de CHAFAEA se publican tanto las normas como la documentación necesaria para preparar la oferta.

Desde el año 2014, las convocatorias en el ámbito del Tercer Programa de Salud UE se publican tanto en la página web de CHAFAEA, como en el Portal del Participante de H2020.

Se viene realizando un esfuerzo importante de forma que el sistema de solicitud electrónica y gestión del Acuerdo de Subvención del Portal del Participante de H2020 se utiliza, además, para la evaluación de las propuestas, la preparación y el seguimiento de los acuerdos de subvención, así como para los informes técnicos y financieros. Con ello, CHAFAEA asegura el ciclo de vida electrónico completo en la tramitación de las subvenciones.

La evaluación de las propuestas se lleva a cabo por expertos externos en la materia.

Deben ir orientadas a dar respuesta a las prioridades establecidas en los PAS que ejecutan el Tercer Programa de Salud UE para el periodo 2014-2020.

Todos los EMs de la UE, Islandia, Noruega y Serbia participan en el mencionado Programa.

Acerca de los criterios de evaluación, es importante tenerlos en cuenta a la hora de elaborar las propuestas, y son: relevancia política y de contexto, calidad técnica, gestión de la calidad y adecuación del presupuesto. La puntuación mínima a obtener es de 25, sobre un total de 40 puntos.

Las convocatorias de propuestas en el ámbito del Tercer Programa de Salud UE 2014-2020 requieren que las acciones generen un alto valor añadido europeo:

- *Ejecutando la legislación de la UE* y garantizando que se aplica correctamente.
- *Economías de escala*, con el fin de utilizar el presupuesto con mayor eficacia y prestar mejores servicios a los ciudadanos.
- *Fomentando las buenas prácticas* en todos los EMs participantes, con el fin de que los ciudadanos UE se beneficien de la versión más actualizada de las mismas.

- *Ejercicios de evaluación comparativa para la toma de decisiones*, que requieren un firme compromiso para utilizar los resultados facilitando la adopción de decisiones basadas en datos contrastados.
- Atención prioritaria a las *amenazas transfronterizas*, con el fin de atenuar los riesgos y mitigar sus consecuencias.
- *Libre circulación de personas*, para garantizar una sanidad pública de alta calidad en todos los EMs.
- *La creación de redes* como herramienta clave para divulgar los resultados en todos los EMs, incluidos los no participantes.

Una mención a la relevancia e interés de CHAFAEA en promover las actividades de difusión del Programa de Salud UE organizando conferencias, *workshops*, simposios... en los EMs de la UE, a propuesta de los Puntos Nacionales de Contacto (PNC). El objetivo es dar a conocer y difundir al máximo los resultados de los proyectos y acciones conjuntas, financiadas por DG SANTE, con la participación de clínicos investigadores de ámbito europeo, crear *networking* y promover la generación de ideas y participación en el Programa.

Material de comunicación del Programa de Salud UE: *brochures, factsheets, infosheets*, etc.

Bibliografía recomendada

Reglamento 282/2014 por el que se aprueba el Tercer Programa de Acción en el ámbito de la Salud UE para el período 2014-2020. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?;jsessionid=5Qj3TvyCyBqbhfLZzzBttjDGh3gyXkQWYrjhr36mChMJJlp02XX!2060916514?uri=uriserv:OJ.L_.2014.086.01.0001.01.ENG

Plan Anual de Salud 2016. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/programme/docs/wp2016_summary_en.pdf

CHAFAEA. Disponible en: <http://ec.europa.eu/chafea/health/index.html>

Portal del participante de la DG Research e Innovation de la Comisión Europea. Disponible en: <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/home.html>

EU Health Programme Infosheets. Disponible en: http://ec.europa.eu/chafea/health/hp-infosheets_en.html

TBVAC2020 y EMI-TB

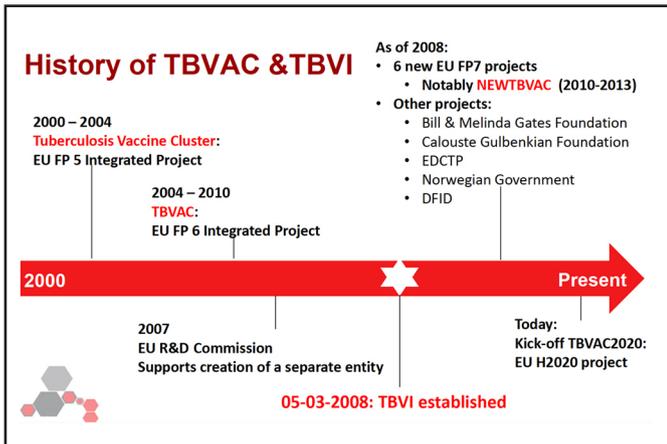
Pere Joan Cardona

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

Correspondencia:
 Pere Joan Cardona
 E-mail: pj.cardona@gmail.com

As seen in the following picture, TBVAC2020 represents the continuation of the major economical effort of the EU in terms of research in TB vaccines.

Figure 1. History of the evolution of the TBVAC consortiums through time.



In particular, TBVAC2020 has a Budget of 25 M€ and the Consortium is formed by 40 groups and 7 work packages, that include: discovery, improvement of preclinical models, preclinical evaluation of TB vaccine candidates, early clinical evaluation of TB candidates, correlates of protection, portfolio of management and coordination.

On the other hand, another consortium (EMI-TB) has appeared, with a more modest Budget (6 M€). EMI-TB aims to:

- Establish an optimal vaccine delivery system for inducing protective mucosal immunity against MTB.
- Identify novel, early stage infection associated CD8+ T-cell epitopes for inducing protective cell mediated immunity.
- To establish correlates of a protective immune response in MTB-exposed humans and vaccinated animals.
- To extensively test the most promising vaccine candidate in preparation for future clinical trials.

Both consortiums started on January 2015 and will last on December 2018.

Figure 2. shows the global impact of these consortiums, where TBVAC and TBVI are involved in half of them.

Global Clinical TB Vaccine Pipeline			
Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III
Ad5 Ag85A B McMaster University, Can Sino	Crucell Ad35 / Aeras402 B Crucell, Aeras (formerly Phib)	MVA85A /Aeras-485 B UOXF, AERAS	M. indicus pranii IT Dpt of Biotechn (Svt of India), Cadila
ID93 + GLA-SE B IDRI, Aeras	VPM1002 P MPIIB, VPM, TBVI, SII	M72 + ASO1E B GSK, Aeras	M. vaccae IT An Hui Longcom
MTBVAC P Unizaragoza, Biotabri, TBVI	RUTI IT Archivel Pharma		
DAR-901 B Dartmouth University, Aeras	H1 + IC31 B Valneva, TBVI, Interceill, EDCTP		16 candidates P priming vaccine B boosting vaccine IT therapeutic vaccines Half of them current/former TBVAC/ TBVI involvement
ChAdOx1.85A B UOXF	H56 : IC31 B Valneva, Interceill, Aeras		
Crucell Ad35 – MVA85A prime-boost B UOXF, Aeras, Crucell	H4 : IC31 B Valneva, SP, Aeras		

Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de la SEPAR

José María García García

Director del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII TB) de SEPAR. UGC Neumología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

Correspondencia:

José María García García

E-mail: josemaria.garciag@sespa.es

Programas Integrados de Investigación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Uno de los objetivos fundacionales de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) es potenciar la investigación en el ámbito de las enfermedades respiratorias. En este sentido, la creación de los Programas Integrados de Investigación (PIIs) en el año 2004 fue un hito que tuvo como finalidad impulsar la investigación en problemas sanitarios relevantes de la patología respiratoria; potenciar, facilitar y priorizar la investigación multidisciplinaria y multicéntrica con alianzas científicas tanto dentro como fuera de SEPAR; generar nuevos recursos humanos y económicos, y aumentar el peso de la neumología y la cirugía torácica ante la sociedad civil y la Administración.

Un PII es un conjunto articulado de líneas de investigación (cada una de las cuales debe desarrollarse mediante proyectos científicos concretos), cuyo objetivo es producir conocimiento científico a medio plazo sobre aspectos complementarios de un problema sanitario relevante para que, eventualmente, permita mejorar la práctica clínica relacionada con dicho problema. Un PII debe permitir producir conocimiento, transferirlo a la práctica clínica y evaluar la idoneidad y adecuación de la transferencia. Así mismo, debe incluir líneas de investigación básica, clínico-epidemiológica, de innovación tecnológica y de gestión clínica y evaluativa.

En la actualidad existen trece PII's activos con diferentes líneas de trabajo que integran un gran número de investigadores, y que destacan por el éxito de la producción científica y la capacidad de generar proyectos. Los trece PII's actuales son:

- Asma,
- Bronquiectasias,
- EPOC,
- EPID (enfermedades intersticiales),
- Infecciones,
- Neumología intervencionista,
- Oncología,
- Rehabilitación,

- TEP (enfermedad tromboembólica),
- Tuberculosis,
- Rehabilitación,
- Tabaquismo
- VNI-UCRI (Ventilación no invasiva, Unidades de Cuidados Intermedios).

Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR

Objetivos

Los objetivos generales son:

- *Facilitar la investigación sobre tuberculosis (TB) en España.* En nuestro país se dan circunstancias idóneas para impulsar investigación de calidad en TB, ya que por un lado disponemos de tecnología avanzada y de suficientes conocimientos científicos, y por otro lado, nuestra incidencia de TB es aún muy elevada en el entorno de la Europa Occidental. Asimismo la llegada masiva en los últimos años de inmigrantes procedentes de países muy afectados por esta vieja enfermedad posibilita también investigaciones interesantes con relevancia internacional, como estudiar si la TB en estas poblaciones es importada o no.
- *Incorporar el concepto de evaluación en la práctica clínica.* Usualmente, por falta de tradición, ni los programas de prevención y control de tuberculosis (o de otras enfermedades), ni las actividades médicas relacionadas con esta enfermedad (o con otras), suelen ser evaluados. En base a experiencias previas sobre evaluación de programas de TB y sobre indicadores de evaluación del estudio de contactos se impulsarán este tipo de estudios.
- *Estimular la formación en investigación.* En este sentido, se fomentará la realización de tesis doctorales vía artículos. Se seleccionaran los participantes interesados en dirigir tesis y se les animará a que investigadores de su grupo escriban artículos con esta finalidad. Ello redundará en una mejora del "factor impacto" de todo el grupo y que a corto-medio plazo se presenten tesis doctorales de calidad sobre TB. Así

mismo se impulsarán cursos de actualización en TB y en otras infecciones respiratorias que incluyan aspectos importantes sobre la formación en investigación.

- *Establecer una coordinación estable entre centros investigadores en tuberculosis.* En este PII se fomentan especialmente los proyectos plurianuales, multicéntricos y multidisciplinarios (participación de neumólogos, microbiólogos, epidemiólogos, infectólogos, enfermería). Se pretende que las coordinaciones que se establezcan perduren más allá del propio PII y también se pretende establecer coordinaciones con organismos internacionales especializados (CDC, UICTER, Programa TB de la OMS, etc.), con los que algunos grupos ya tienen buenos contactos.
- *Mejorar la prevención y el control de la tuberculosis.* Las consecuencias prácticas de este PII se concretarán en una unificación de muchos criterios sobre la práctica médica diaria, tanto clínica como microbiológica o epidemiológica y de salud pública. Asimismo, todas las actividades descritas tienen como objetivo final la mejora de la prevención y el control de la TB.

Organigrama y registro

La estructura organizativa se basa en un comité ejecutivo constituido por 9 miembros, uno de los cuales ejerce la Dirección del PII TB. Una gestora de proyectos se encarga del seguimiento de los mismos, de la gestión de la base de datos y de la coordinación del amplio equipo de investigadores colaboradores (176)

que participan en los estudios llevados a cabo distribuidos por todas las comunidades autónomas españolas.

Los casos nuevos se aportan mediante una aplicación informática (<http://www.piiTBsepar.com/>) y se recogen en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD) de acuerdo a la Ley Española de Protección de Datos y tras consentimiento verbal informado. En la actualidad disponemos de un registro general de pacientes diagnosticados de tuberculosis, con dos subaplicaciones: una de estudio de contactos y otra de resistencias a fármacos antituberculosos. Por otro lado, existe un estudio de micobacterias en España con una subaplicación específica.

Publicaciones

Desde su fundación hace 10 años se han conseguido publicaciones relevantes en diversas revistas y con diversos temas de interés que se pueden ver en el enlace <http://www.separ.es/investigacion/piis/pii-tuberculosis/publicaciones>. En resumen: 3 originales en *Archivos de Bronconeumología*, 2 en *Plos One*, 2 en *Respiratory Research*, 2 en *BMC Infectious Diseases*, 1 en *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. Además de 6 documentos de consenso, guías y normativas (publicadas en *Archivos de Bronconeumología*, dos de las cuales se han publicado simultáneamente en *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*).

Información acerca del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en la página web de SEPAR. Disponible en: <http://www.separ.es/investigacion/piis/pii-tuberculosis>

MESA: Programas de TB

Moderadores: **Anna Rodés.** *Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.*

Andrés Marco. *Programa VIH/sida y hepatitis víricas. EAPP Model. iCS. Barcelona.*

Estimación de los casos de tuberculosis y costos evitados en EUA durante las últimas dos décadas

Kenneth G. Castro

MD, FIDSA. Professor, Hubert Departament of Global Health & Departament of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University. Atlanta.

Correspondence:

Kenneth G. Castro

E-mail: kgcastro1@gmail.com

Marco de referencia

A raíz de la respuesta concertada de salud pública a la reaparición de la tuberculosis (TB) en los Estados Unidos al final de los años 1980, la incidencia anual de TB disminuyó de manera considerable. Sin embargo, no existen estimaciones sobre el número de casos evitados y el ahorro económico de costos.

Métodos

Se llevó a cabo una estimación de los casos de TB evitados entre 1995 y el 2014 en los Estados Unidos utilizando dos escenarios y un modelo estadístico. En el primer escenario se utilizó una tasa de incidencia estática a partir de 1992; en el segundo escenario se aplicó la tasa de 1992 a los casos nacidos en el extranjero y el 5,1% de la disminución anual observada en el país antes de la reaparición de la enfermedad a los casos nacidos en los Estados Unidos. El modelo estadístico fue utilizado para evaluar el efecto de los índices de los programas contra la TB y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se aplicó el costo de la enfermedad con el fin de estimar el beneficio económico para la sociedad (costos evitados) en dólares, ajustados para el año 2014.

Resultados

De 1992 al 2014 se notificaron 368.184 casos nuevos de TB y se observó una disminución de dos terceras partes en los casos durante este período. Según los diferentes escenarios y el modelo estadístico, el número de casos evitados desde 1995 hasta 2014 osciló entre 145.000 y 319.000. Los casos evitados significaron un beneficio económico para la sociedad que osciló entre 3,1 y 6,7 mil millones de dólares al excluir las defunciones y entre 6,7 y 14,5 mil millones de dólares cuando se incluyeron las defunciones.

Conclusión

En los Estados Unidos, los esfuerzos coordinados de control y prevención de la TB tuvieron como resultado un número notable de casos de TB evitados y considerables beneficios económicos para la sociedad. El estudio destaca el valor de la acción concertada y de la financiación orientada a programas de salud pública.

Bibliografía recomendada

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2016;20(7):926-33.

Tuberculosis - Portuguese cities

Raquel Duarte

Tuberculose Multi-resistente UGI Torax, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto. Porto.

Correspondencia:

Raquel Duarte

E-mail: raquelafduarte@gmail.com

In the last ten years, tuberculosis (TB) incidence in Portugal showed a consistent decrease of 4.3% per year, leading to a total decline of around 50% and to the disappearance of high incidence regions (≥ 50 cases/100 000 habitants)¹⁻³. Despite this progressive decline, the country's heterogeneity is very high and the districts of Porto, Lisbon and Setubal (all urban centers) still have an intermediate incidence of tuberculosis (>20 cases/100 000 habitants and < 50 cases/100 000 habitants)³⁻⁵. It has been shown that high risk of TB in some areas of Portugal was related to the high prevalence of HIV/AIDS, incarceration, nonstandard and/or crowded accommodation, unemployment and immigrant populations from countries with high TB incidence³.

We can also find different social profiles at the three areas with the highest incidence in Portugal (Porto, Lisbon and Setubal)^{4,5}. Despite being the second largest urban center of the country, Oporto presents a lower number of individuals from qualified socio-economic groups with higher education and a higher unemployment rate than Lisbon⁴. The latter is the main entry point for immigrants, many of them from sub-Saharan

African countries with high TB incidence. Although less populated, Setubal presents a considerable proportion of immigrants and a high unemployment rate due to its proximity to Lisbon⁴.

TB control requires social, economic and environmental interventions that should be tailored according to each region profile.

References

1. Portugal – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE [December 2014].
2. Lopes JS, Rodrigues P, Pinho ST, Andrade RF, Duarte R, Gomes MG. Interpreting measures of tuberculosis transmission: a case study on the Portuguese population. *BMC Infect Dis*. 2014;14: 340.
3. L. Couceiro, P. Santana, C. Nunes. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445-54.
4. Franco I, Sousa P, Gomes M, Oliveira A, Gaio AR, Duarte R. Social profile of the highest tuberculosis incidence areas in Portugal. *Rev Port Pneumol*. 2016 Jan-Feb;22(1):50-2.
5. Sousa P, Oliveira A, Gomes M, Gaio AR, Duarte R. Longitudinal clustering of tuberculosis incidence and predictors for the time profiles: the impact of HIV. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Aug;20(8):1027-32.

Tuberculosis in Birmingham

Martin Dediccoat

Department of Infection, Heart of England Foundation Trust, Birmingham, UK.

Correspondencia:

Martin Dediccoat

E-mail: martin.dediccoat@heartofengland.nhs.uk

Birmingham is the second biggest city in the UK with a population of around 1.1 million. The city has a large and growing immigrant population. Rates of deprivation in the Birmingham are high with some of the poorest areas in the UK being located in the city.

Tuberculosis (TB) incidence fell consistently in Birmingham from the start of the twentieth century until the mid 1990's. Since that time there has been a steady rise in the number of cases in the city until very recently. This rise in TB was concentrated

amongst recently arrived migrants as well as people with social risk factors.

In 2010 the National Health Service underwent a reorganisation with commissioning responsibilities for services moving to general practice doctors and the local authority public health departments. Following this reorganisation a TB board was set up for the city of Birmingham chaired by the director for public health. A number of priorities were set by the city TB board, also the Public Health England the body responsible for implementing public health policy in England launched a new strategy to reduce the amount active and latent TB in England.

This presentation will focus on some of the interventions that have been implemented in Birmingham and the impact they

have had on TB incidence in the city to date. Specifically programmes for sex workers, new entrants, homeless people, prisoners, drug users and people with drug resistant TB will be discussed.

References

- Daly R, Khatib N, Larkins A, Dedicoat M. Testing for latent tuberculosis infection using interferon gamma release assays in commercial sex workers at an outreach clinic in Birmingham. *Int J STD AIDS*. 2016;27(8):676-9.
- Munang ML, Browne C, Khanom S et al. Tuberculosis microepidemics among dispersed migrants, Birmingham, UK, 2004-2013. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):524-7.
- Saunders MJ, Koh GC, Small AD, Dedicoat M. Predictors of contact tracing completion and outcomes in tuberculosis: a 21-year retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):640-6.

30 años del Programa Tuberculosis de Barcelona (1986-2016)

Joan A. Caylà, Angels Orcau

Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona (uitb.cat).

Correspondencia:

Joan A. Caylà

E-mail: jcayla@aspb.cat

Angels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

En 1986 se vio la oportunidad de impulsar un programa de vigilancia y control contra una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en la ciudad de Barcelona. Se escogió la tuberculosis (TB) debido a que presentaba una elevada incidencia, a que se disponía de un equipo de enfermeras de salud pública que podían seguir a los pacientes y a sus contactos, y a que en el Servicio de Epidemiología del entonces denominado *Institut Municipal de la Salut* (actualmente *Agència de Salut Pública de Barcelona*) ya se llevaban a cabo actividades frente a esta enfermedad.

Se escribió un protocolo muy simple que se basaba en los pilares básicos de esta enfermedad (diagnóstico temprano, seguimiento de casos, cumplimiento del tratamiento y estudio de contactos), todo ello en estrecho contacto con los médicos asistenciales de la ciudad que se dedicaban a esta enfermedad. También desde un primer momento se relacionó el Programa y las correspondientes intervenciones de salud pública con la investigación. En este sentido, fue determinante conseguir para

1988-1990 un proyecto FIS multicéntrico y multidisciplinario sobre SIDA y TB que permitió la incorporación al Programa TB de tres becarios (un médico, una enfermera y un administrativo) durante 3 años.

Inicialmente, en 1987 ya se impulsó la vigilancia activa de los casos de TB en una época en que la adicción a la heroína en nuestra ciudad era otra epidemia muy preocupante (muchos toxicómanos compartían jeringuillas y, por tanto, también compartían el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y la incidencia aumentó rápidamente, para presentar un pico en 1991-1992 (Figura 1)¹. Esta preocupante situación motivó diversas intervenciones relevantes como:

- La mejora del programa de control de la TB en instituciones penitenciarias con una muy buena coordinación con el Programa de la ciudad.
- El impulso de los programas de metadona que permitían mejorar la adherencia a los tratamientos de la TB en el numeroso colectivo de heroínomanos enfermos de TB (se

promocionó el tratamiento directamente observado de los fármacos antituberculosos en este colectivo y también en otros pacientes con probabilidades de abandonar el tratamiento).

- También fue determinante en los enfermos de TB infectados por VIH las mejoras progresivas en los tratamientos antirretrovirales que al mejorar el sistema inmunitario dificultaban el desarrollo de la TB.

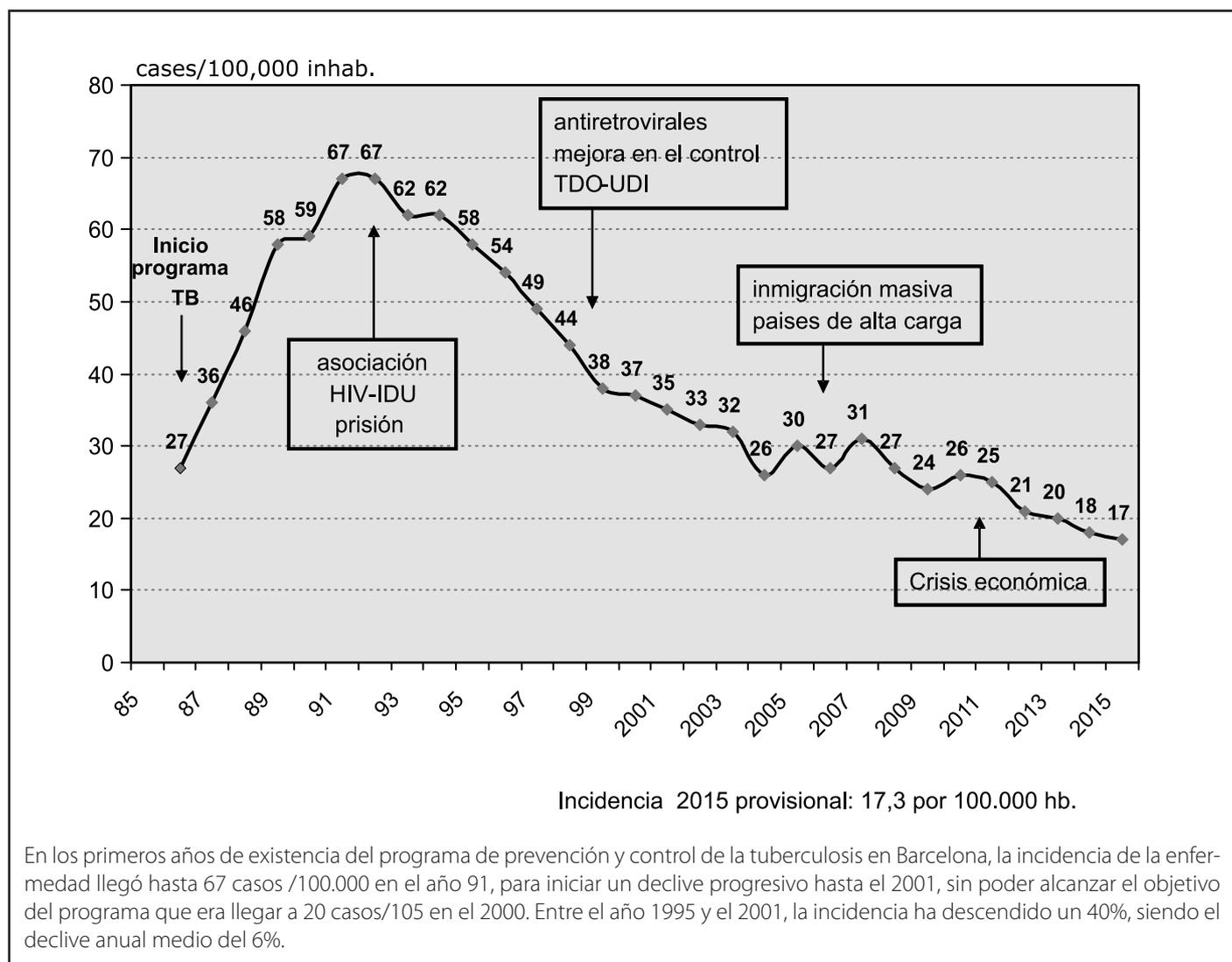
Desde 1992 se consigue un declive de la incidencia considerable, hasta que a partir del 2000, este declive se atenúa debido a la inmigración masiva por motivos económicos y que procedía de países de baja renta, que generalmente presentan una elevada prevalencia de TB.

Con la crisis económica que sufrimos a partir del 2008, cabía pensar que la situación epidemiológica podría empeorar. Afor-

tunadamente no ha sido así probablemente porque muchos inmigrantes potenciales de países con elevada prevalencia de TB ya no han venido a España, y es conocido que los inmigrantes presentan el máximo riesgo de desarrollar TB en los primeros meses de llegada al país receptor.

La evolución epidemiológica descrita se ha observado en otras grandes ciudades afectadas por la epidemia de heroínómanos-VIH, y sobre todo se ha observado que las grandes ciudades siempre tienen una incidencia mayor que la general del país correspondiente². Téngase en cuenta, también, que a los factores de riesgo clásicos para la TB (indigencia, toxicomanías incluyendo alcohol y tabaco, pobreza, vivir en barrios pobres, etc.)³, conviene estar atento a otros factores no claramente identificados hasta la actualidad como la diabetes u otros imprevistos⁴.

Figura 1. Tuberculosis en Barcelona, 1986-2015.



Para un buen control de la TB en nuestra ciudad con vistas a alcanzar el "Fin de la TB" que propone la OMS para el año 2035 estimamos que es necesario mantener el Programa con la infraestructura actual⁵, basada en enfermeras de salud pública que siguen a los casos y a los contactos, agentes comunitarios de salud que actúan como mediadores culturales y traductores, en disponer de tratamientos directamente observados para las subpoblaciones con más riesgo de abandonar los largos tratamientos de la TB, en unidades clínicas de TB donde los responsables y las enfermeras gestoras de casos tienen un papel relevante y en una gran coordinación entre todos los profesionales implicados. Los estudios multidisciplinarios y multicéntricos han favorecido enormemente las colaboraciones y las coordinaciones.

Bibliografía

1. Orcau A, Martín M, Sentís A, García de Olalla P, Caylà JA. *La tuberculosis a Barcelona. Informe 2016*. Barcelona: Publicaciones de l'Agència de Salut Pública de Barcelona, 2016. En prensa.
2. de Vries G, Aldridge RW, Cayla JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, Abubakar I; Tuberculosis in European Union Big Cities Working Group. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill*. 2014 Mar 6;19(9).
3. Millet JP, Moreno A, Fina L, del Baño L, Orcau A, de Olalla PG, Caylà JA. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *Eur Spine J*. 2013 Jun;22 Suppl 4:539-48.
4. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau À, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA and TB Diabetes Working Group of the Barcelona TB Investigation Unit. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Dec;19(12):1507-12.
5. Joan A Caylà and Angels Orcau. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine*. 2011; 119:127-32.

MESA: Pediatría y obstetricia

Moderadores: **Tomás M. Perez.** *Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.*

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

Treatment of drug-susceptible tuberculosis in children

H. Simon Schaaf

Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa.

Correspondencia:

H. Simon Schaaf

E-mail: hss@sun.ac.za

The objectives of the intensive phase of tuberculosis (TB) treatment is to rapidly kill bacilli in order to prevent disease progression, prevent transmission of infection and to prevent development of resistance, while the continuation phase is to eliminate the remaining bacilli in order to cure the patient without relapse. TB in children differ from adult type TB, as they usually have paucibacillary disease, often have extrapulmonary involvement and more often than adults have disseminated (miliary TB and TB meningitis) TB. All of these may influence requirements for effective treatment. The World Health Organisation (WHO) therefore recommends different regimens based on the type and extent of disease, the HIV status of the child or HIV prevalence in the community and/or the prevalence of isoniazid resistance in the community. The main differences in the regimens for drug-susceptible TB treatment are the inclusion/exclusion of ethambutol in the intensive phase and the duration of the continuation phase.

There is a general fear of using ethambutol, a bacteriostatic drug mainly included in regimens to protect companion drugs against development of resistance, in the treatment of TB in young children because of the potential risk of optic neuritis. However, as long as ethambutol is used within the recommended dosing range, the risk is small¹. With more potent drugs becoming available the question arises whether another drug with less severe adverse effects could replace ethambutol, such as the fluoroquinolones in TB meningitis, but these drugs may also have serious adverse effects. In several randomised controlled trials (RCT) of different 4-month regimens including the fluoroquinolones compared to the standard 2HRZE/4HR regimen

in adults, the regimens failed to improve or even be non-inferior to the current standard therapy.

Efficacy trials in TB are usually not done in children, but because paucibacillary/non-severe TB in children is markedly different from adult type TB, a RCT comparing 4-month vs 6-month regimen (SHINE trial) is currently in progress. Further, doses of first-line anti-TB drugs in children have recently been intensely studied, as it has become clear that doses are most likely not optimal in children with more severe disease. The WHO has therefore increased the recommended doses of all first-line drugs in children in 2009 and further pharmacokinetic studies are ongoing to determine whether these newly recommended doses are optimal. In premature/low birth weight infants the dose of isoniazid should likely not exceed 10mg/kg daily², while rifampicin concentrations in a recent study in infants were extremely low³ – this, and studies in adults, show that optimal doses for rifampicin has yet to be identified.

Regimens for the treatment of TB meningitis vary widely with no RCTs results available. Observational studies from South Africa has shown low mortality compared to most other studies of outcome of TB meningitis with a regimen of 6HRZEto (ethionamide) – all drugs given at the higher end of the newly recommended WHO dosing range⁴. Currently, RCTs are planned to study 6-month regimens with higher rifampicin doses and fluoroquinolones compared to the WHO recommended treatment regimen of 2HRZE/10HR.

In conclusion, although drug-susceptible TB treatment in children is well-established and has high success rates if treatment is started early and adherence is good, many ques-

tions remain regarding optimal treatment, such as: what are the optimal drug doses of the first-line drugs, especially rifampicin; could we use shorter regimens in children who often have paucibacillary disease; what are the drug-drug interactions with the newer antiretroviral drugs and rifampicin (and other anti-TB drugs); and what could be the optimal treatment regimen for TB meningitis. Lastly, as new shorter regimens are developed for adults with existing or new drugs, these should also be tested and used in children.

References

1. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1318-30.
2. Bekker A, Schaaf HS, Seifart HI, et al. The pharmacokinetics of isoniazid in low birth weight and premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2229-34.
3. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, et al. The pharmacokinetics of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in infants dosed at revised WHO-recommended treatment guidelines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:2171-9.
4. Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:248-52.

Pregnancy and tuberculosis

Graham H. Bothamley

Department of Respiratory Medicine. Homerton University Hospital. Londres.

Correspondencia:

Graham H. Bothamley

E-mail: Graham.Bothamley@homerton.nhs.uk

Abstract/Introduction

Tuberculosis is a significant problem during pregnancy. The diagnosis is often delayed. Whilst treatment with first-line drugs is safe, there are concerns about the drugs used in managing multi-drug-resistant tuberculosis.

Epidemiology

The peak incidence of tuberculosis occurs during the reproductive years and accounts for the majority of maternal deaths due to an infectious cause¹. A survey of primary care showed that although the risk of tuberculosis is not high during pregnancy, there appears to be a substantial increase in risk in the post partum period². A TBNET survey of 224 TB cases associated with pregnancy also suggests that TB is more commonly diagnosed after delivery, but that this varies according to type of health care system and access to antenatal care³. The largest survey reported with 542 patients among 133,826 pregnancies in 1967-8 suggested that there was a link between tuberculosis and a poorer outcome of pregnancy⁴. However, those with tuberculosis have many clinical and social factors which themselves are associated with a poorer outcome in pregnancy.

Diagnosis

The diagnosis of tuberculosis may be delayed for several reasons: symptoms such as feeling hot and general malaise are common in pregnancy; there is more extra-pulmonary disease; chest radiographs are avoided, despite the radiation dose now being less than 10 days background exposure; and sputum is not sent for acid-fast bacilli even in those from groups with a high risk of tuberculosis. Screening programs have been suggested for those with HIV co-infection or those born in countries with a high incidence of tuberculosis. However, the immunological changes in pregnancy may make tuberculin skin tests and interferon-gamma release assays less likely to give a positive response. Preliminary data also suggest that those with tuberculosis attend late if at all for antenatal care.

Treatment

There is a general, but unwarranted, reticence to give anti-tuberculosis treatment during pregnancy⁵. Rifampicin reduces the effectiveness of the oral contraceptive pill, so that when it was first used there were many unintended pregnancies. Data derived from these cases (>2,000) showed that standard

treatment (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) was not teratogenic at normal doses in humans. This also means that treatment of latent infection can be undertaken during pregnancy.

However, the treatment of multidrug-resistant tuberculosis is more complicated. Fluoroquinolones have been shown to affect articular cartilage in animal models; early data in humans have not shown a problem in children with these drugs. Injectable aminoglycosides can give rise to hearing or vestibular problems (35/206 pregnancies in reported series). Both protionamide and PAS are associated with nausea and vomiting, which may be more problematic in the early stages of pregnancy. Penicillins, clavulanic acid and imipenems have been used during pregnancy. There are few data so far regarding bedaquiline and delamanid. In the pre-chemotherapy era, delaying treatment for tuberculosis until after delivery was not associated with a poorer outcome (although miliary disease is associated with congenital tuberculosis).

Conclusions

The poorer outcomes of pregnancy in those with tuberculosis may be due to confounding. Similarly, delay in diagnosis may relate to antenatal attendance. Treatment of tuberculosis is safe with first-line drugs but problematic with second-line drugs.

References

1. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(12): e710-6.
2. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubaker I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):779-84.
3. Bothamley G, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa LR, Ferrarese M, Pesut D, Dudnyk A, Anibarro L, Denking C, Guglielmetti L, Muylle I, Confalonieri M. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016 (in press).
4. Bjerkedal T, Bahna SL, Lehmann EH. Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis*. 1975;56(5): 245-50.
5. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 2001;24(7):553-65.

Cribado en niños

Antoni Soriano Arandes

Unitat Salut Internacional-TB Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Soriano Arandes

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Introducción

La incidencia de la tuberculosis (TB) está sufriendo un discreto descenso anual, inferior al esperado, que podría ser debido a la persistencia de clusters de infra-diagnóstico en ciertos grupos de población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el principal grupo poblacional relacionado con un infradiagnóstico son los niños pequeños¹. Por este motivo, sugiere el cribado sistemático de algunos grupos con alto riesgo de TB y/o infección tuberculosa latente, especialmente en entornos epidemiológicos como el nuestro, de incidencia moderada o baja de TB, ya que es claramente coste-efectivo². En el ámbito de la TB pediátrica, se pueden definir 4 grupos de riesgo entre los niños: los contactos

de casos de TB, los niños con movilidad internacional, los niños con inmunosupresión primaria, secundaria o adquirida y otros grupos de niños como los convivientes con personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), grupos con alta pobreza o marginalidad³⁻⁵.

Los objetivos del cribado de TB en Pediatría son: reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la TB con un diagnóstico precoz en grupos de riesgo, reducir los casos de TB en el futuro asociados a la infección tuberculosa latente (ITL) en grupos de riesgo, y establecer un balance entre los potenciales beneficios del cribado y los riesgos y costes que comportan esta actuación.

Material y métodos

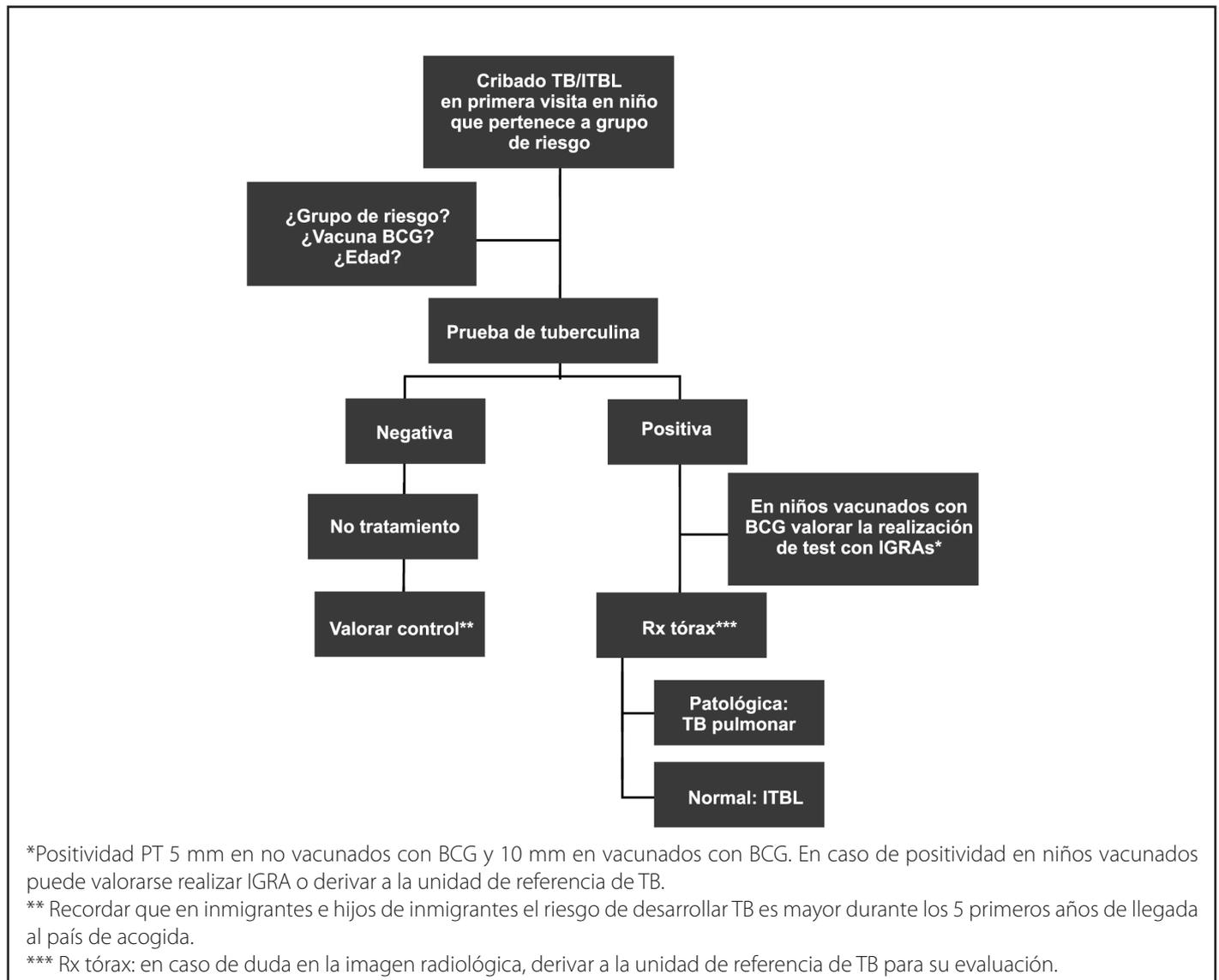
Se establecen las siguientes definiciones:

- *Grupo de riesgo*: grupo de personas sospechosas de estar infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*, y que no buscan asistencia sanitaria por la TB propiamente, porque no tienen o no reconocen el riesgo de ITL o los síntomas de la TB, y por tanto no perciben que tienen un problema de salud grave que requiere atención médica.
- *Visiting Friends and Relatives (VFR)*: niños que viven en nuestro entorno (nacidos aquí o no) que viajan alguna vez al país de origen de la familia, donde la incidencia de TB es como mínimo tres veces superior a la de nuestro país.

- *Países de alta incidencia para TB*: la incidencia global de TB es ≥ 3 veces superior a la nuestra. Incluye los siguientes países: Asia (excepto Japón), América Central y Sudamérica (excepto Chile, Costa Rica y Cuba), África Subsahariana y Norte de África, Este de Europa incluyendo Rusia.

Antes de iniciar el cribado de TB se ha de garantizar a los niños infectados el tratamiento correspondiente y el seguimiento hasta su finalización. El criterio de selección ha de ser desarrollado y aplicado de manera que optimice las sinergias con la prestación de otros servicios de salud y servicios sociales. La estrategia de cribado ha de ser monitorizada y evaluada periódicamente para informar continuamente sobre la priorización de los grupos de

Figura 1. Tuberculosis en Barcelona, 1986-2015.



riesgo, la readaptación de la detección cuando sea necesario y el cese de la detección en el momento oportuno.

Grupos de riesgo para el cribado en Atención Primaria

- *Niños que vienen de o visitan países de alta incidencia:* inmigrante, VFR, turista y emigrante a país de alta incidencia para TB.
- *Niños con inmunosupresión primaria, secundaria o adquirida:* infectados por el VIH, tratados con diálisis renal, que han recibido corticoides durante un período prolongado (>15mg/día durante más de un mes), diabéticos, con enfermedades hematológicas, con síndromes de mal absorción crónica, con bajo peso, o que han estado sometidos a trasplante de órganos.
- *Niños de otros grupos de riesgo:* que conviven con adultos infectados por VIH, usuarios de drogas vía parenteral y residentes en instituciones cerradas o en prisión, con riesgo de pobreza extrema, situaciones de alto riesgo social, y condiciones de hacinamiento en el domicilio habitual.

Recomendaciones (Figura 1)

Cribado del niño inmigrante: es conveniente realizarlo cuando llegan por primera vez a Atención Primaria y reciben la primera visita de enfermería pediátrica o del pediatra asignado. Realizar siempre una prueba de tuberculina (PT) si vienen de países con una incidencia tres veces superior a la de nuestro territorio. Si tienen un resultado negativo documentado de una PT realizada previamente y, después de la anamnesis a la familia existe una alta sospecha de haber estado infectado en el país de origen, se puede repetir la PT. Revisar siempre la cicatriz de la vacuna BCG en brazos o región glútea. Si son niños que han recibido la vacuna BCG en su país de origen nos podemos encontrar con dos situaciones:

- *PT POSITIVA (punto de corte >10mm):* en esta situación es recomendable determinar el valor de las pruebas ex vivo relacionadas con la producción de interferón gamma específico para *M. tuberculosis* (IGRAs) para determinar si la respuesta positiva de la PT es secundaria a la vacuna BCG o se trata de una ITL.
- *PT NEGATIVA ($\leq 10mm$):* en esta situación no será necesario determinar la ITL por el método de IGRAs, pero hemos de estar muy atentos y realizar un seguimiento evolutivo del niño para repetir la PT en situaciones de riesgo.

Cribado de los niños VFR: antes del viaje es muy importante informar a los familiares que acompañan al niño/a que una vez vuelvan del viaje hagan una visita a su equipo de pediatría. Tener en cuenta la duración del viaje ya que condiciona el riesgo para el niño/a. A la vuelta se hará una anamnesis dirigida para averiguar si ha habido contacto con algún miembro de la familia con sintomatología respiratoria.

Referencias

1. Global Tuberculosis Report WHO 2015. Geneva, World Health Organization, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.22). Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
2. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. ISBN 978 92 4 154860 1. WHO 2013.
3. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. ISBN 978-1-84936-537-6 (updated edition). Identifying and managing tuberculosis among hard-to-reach groups. NICE public health guidance 37. Disponible en: guidance.nice.org.uk/ph37
4. Latent tuberculosis infection: a Guide for Primary Health care Providers. CDC 2013. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. Developed in partnership with the New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute 2013.
5. Panchal RK, Browne I, Monk P, Woltmann G, Haldar. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. P Thorax. 2013 Nov 19. [Epub ahead of print].

Uso de dosis fijas medicamentosas en el niño, ¿qué hay de nuevo?

Antoni Noguera-Julian, Ferran Bossacoma, Clàudia Fortuny

Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

En 2015, se produjeron un millón de nuevos casos de tuberculosis (TB) y 136.000 muertes relacionadas con TB en niños (0-14 años), según estimaciones de Naciones Unidas. La morbimortalidad debida a TB se relaciona con la edad, el estado nutricional y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI), por lo que resulta fundamental asegurar un tratamiento óptimo en el niño con TB, como se reconoce por fin en el documento *WHO End TB Strategy*¹.

Los principios básicos del tratamiento de la TB en el niño son los mismos que aplican al paciente adulto. Así, en la TB por cepa sensible, se recomienda una fase inicial de tratamiento combinado con 3-4 fármacos orales de primera línea y una fase de continuación que incluye isoniazida (H) y rifampicina (R) durante 4 meses en la mayoría de casos. En los últimos años, se han revisado al alza las dosis diarias de antiTB orales de primera línea recomendadas en el niño, pues las previas no alcanzaban los parámetros farmacocinéticos que se mostraron eficaces en el adulto². Disponemos ya de datos que confirman que este aumento en las dosis no asocia mayor toxicidad.

Los comprimidos de combinaciones de dosis fija (CCDF) disminuyen el número de comprimidos que el paciente debe tomar diariamente, facilitan el cumplimiento del tratamiento, y disminuyen el riesgo de errores de prescripción y de desarrollo de resistencias selectivas. A nivel mundial, se disponía de distintas CCDF de antiTB de primera línea, aunque su uso en ficha

técnica por debajo de los 8 años y/o 25kg no está previsto. Por las razones descritas previamente, dichas CCDF se han utilizado con éxito en el tratamiento de la TB en el niño en régimen de uso compasivo. Sin embargo, los cambios en las recomendaciones de dosis en 2010 y la necesidad creciente de añadir etambutol (E) al tratamiento de inicio de la TB dificultaron mantener el uso de las CCDF de adultos en la edad pediátrica. En Stellenbosch (Sudáfrica), en 2012, un grupo de expertos auspiciados por Naciones Unidas realizó las siguientes recomendaciones en relación al desarrollo de CCDF pediátricas:

- Desarrollar CCDF con la siguiente composición: H50:R75:pirazinamida(Z)150mg para la fase de inicio, y H50:R75mg para la fase de mantenimiento.
- Idealmente, en forma de comprimidos dispersables de características organolépticas agradables.
- Mantener etambutol (comprimidos dispersables de 100mg) fuera de las CCDF.
- Establecer el límite de 25kg para el uso de las CCDF de adulto.

Desde junio de 2015, los países pueden acceder a las nuevas CCDF pediátricas a través del *Global TB Drug Facility*. Los países de alta endemia TB pueden ayudarse del *WHO Collaborative Procedure* para un registro más rápido y eficiente de las nuevas formulaciones pediátricas. En la Tabla 1 se resumen el tratamiento antiTB indicado según distintas bandas de peso³, con las nuevas presentaciones de CCDF en comprimidos dispersables.

Tabla 1.

Peso	Fase de inicio		Fase de continuación
	H50:R75:Z150mg	E100mg*	H50:R75mg
4-7kg	1	1	1
8-11kg	2	2	2
12-15kg	3	3	3
16-24kg	4	4	4
>25kg	(utilizar presentaciones de adultos)		

*El comprimido dispersable de E (100mg) no está disponible aún.

La introducción de estas CCDF ha representado un avance dramático en el tratamiento de la TB en niños en países de baja renta, que suelen coincidir con los que muestran una mayor carga de enfermedad por TB a nivel mundial. Sin embargo, hay distintos aspectos que todavía deben mejorar, como la no disponibilidad aún de algunas presentaciones fundamentales (H100mg o E100mg como comprimidos dispersables), los problemas de fabricación y abastecimiento en algunas regiones o la ausencia de datos farmacológicos y presentaciones adecuadas para el neonato y para la mayoría de los antiTB de 2ª línea en pediatría.

En España y el resto de Europa, además, no disponemos aún de las nuevas CCDF por problemas regulatorios, por lo que se

siguen utilizando las CCDF del adulto en régimen compasivo para el tratamiento de los niños y niñas con tuberculosis.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO End TB Strategy. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en.
2. World Health Organization. Rapid advice 2010: treatment of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2010.13. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. 3rd Edition, 2016.

MESA: Novedades en métodos diagnósticos y en tratamiento

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

Julià González. *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona.*

IGRAs' evolution

José Domínguez

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

Correspondencia:

José Domínguez

E-mail: jadomb@gmail.com

The tuberculin skin test (TST), that recalls the delayed-type hypersensitivity response to the intradermal inoculation of purified protein derivate (PPD), has been used to diagnose TB infection for the last hundred years. The PPD contains a mixture of more than 200 antigens that are widely shared by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*, including the vaccinal strain of *Mycobacterium bovis* bacilli Calmette-Guérin (BCG) and many non-tuberculous mycobacteria (NTM). As a result, individuals sensitized by previous exposure to NTM or BCG vaccine may respond immunologically to PPD. The other main limitation of the TST is its low sensitivity in certain groups of individuals, such as immunosuppressed patients and young children.

Immunodiagnostic methods have been developed based on the *in vitro* quantification of the cellular immune response, by detecting interferon-gamma (IFN- γ) released by sensitized T-cells stimulated with specific *M. tuberculosis* antigens. The two main antigens used are the 6-kD *M. tuberculosis* early-secreted antigenic target protein (ESAT-6) and the 10-kD culture filtrate protein (CFP-10), encoded in the region of difference 1 (RD1), which is present in *M. tuberculosis* but not in BCG or in most NTM. This *in vitro* technology was adapted from initial in-house methods to two commercial techniques: QuantiFERON-TB Gold assays (QFT-Gold) (Qiagen, Germany) and T-SPOT.TB assay (Oxford Immunotec, UK). Both tests, collectively known as IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays), were approved for sale in Europe and received final approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as an aid for diagnosing *M. tuberculosis* infection. T-SPOT.TB detects the number of IFN- γ producing T-cells after stimulating a definite number of isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)

with ESAT-6 and CFP-10 separately by means of enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT). QFT-Gold tests are whole blood assays that use an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect IFN- γ produced in supernatants by stimulated T-cells. The QFT-G In Tube version (QFT-IT) includes a third antigen, TB7.7. This antigen is encoded in RD11 and is missing from the BCG strains as well as most common environmental mycobacteria. Both *in vitro* tests include a positive control that detects the capacity of T cells to produce IFN- γ upon stimulation with a mitogen, in order to distinguish false-negatives from indeterminate results.

IFN- γ -based assays have become a reliable alternative to the old TST for the diagnosis of TB infection¹. Both tests, QFT-IT and T-SPOT.TB, have a higher specificity than TST, and a better correlation with risk factors for TB and the degree of contact with a TB case. Although their sensitivity may be affected to some extent by immunosuppression and extreme ages of life, they perform better than TST in these situations.

In addition, in the last years, some of the important questions concerning the prognostic value of a positive/negative result for the development of active TB, the significance of discordant results, and the conversion/reversion phenomenon, has been resolved. The prognostic value of a positive IFN- γ result predicts progression to active disease similar than TST, and therefore most people with a positive result will not develop TB². Because of the discordance between IFN- γ tests and TST results, practitioners are reluctant to use them in everyday clinical practice. Studies focusing specifically on understanding the discordant results between IFN- γ tests and the TST, and between IFN- γ tests themselves, have been done, showing that, specifically in childhood,

the impact of NTM sensitization should play an important role³. It has been also described which parameters are involved in the variability of the IGRAs results. The potential conversion/reversion have been described more frequently in borderline results⁴.

The new advances in this field resides in the use of new specific antigens more focused in latency⁵ that allows distinguish between latent and active TB, the detection of new cytokines⁶ or new molecular strategies as the blood RNA signature analysis⁷. On the other hand, the new generation of QFN, the QFN-TB Gold Plus assay, includes two tubes containing specific antigen cocktails (TB1, containing peptides derived from ESAT-6 and CFP-10; similar to the previously used TB tube). As this mixture of peptide has been shown to primarily induce cytokine release from CD4 T cells, the QFT-Plus assay includes a second *M. tuberculosis* specific tube (TB2) that not only contains the ESAT-6 and CFP-10 derived peptides that elicit CD4 T cells from tube TB1, but also additional peptides optimized to stimulate CD8 T cells. As many immunodeficiencies are associated with either general lymphopenia or specific depletion of CD4 T cells, it is hypothesised that this additional tube will increase sensitivity of the diagnosis for LTBI and active tuberculosis across various groups of immunocompromised patients, and may also decrease the percentage of indeterminate results which were found to be high in patients with T-cell associated immunodeficiencies. However, recent published studies did not observe clear differences with the previous version⁸.

It will also be considered a novel *M. tuberculosis*-specific skin test that contains ESAT-6 and CFP-10 antigens (C-Tb. Statens Serum Institut, Denmark) as a real alternative for the LTBI detection. The first publications reported similar sensitivity than QFN in active TB patients⁹.

While waiting to the new generations of tests, the use of the IFN- γ -based tests in clinical practice should be guided by clinical judgement and evidence-based guidelines for different groups of patients. In this regards, SEIMC and SEPAR has recently published the clinical practice guidelines of the IGRAs in the different clinical situations¹⁰.

Financial and competing interest disclosure

The author has no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed. The author is a researcher funded from the *Miguel Servet Programme* of the *Instituto de Salud Carlos III* (Spain).

References

1. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, *et al.* Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:168-71.
2. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvao ML, Jimenez-Fuentes MA, Mila C, Solsona J, *et al.* Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and QuantiFERON Testing. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12:680-8.
3. Latorre I, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Lacombe A, Prat C, Altet N, *et al.* Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J.* 2010;35:338-42.
4. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, *et al.* Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical microbiology reviews.* 2014;27:3-20.
5. Serra-Vidal MM, Latorre I, Franken KL, Diaz J, de Souza-Galvao ML, Casas I, *et al.* Immunogenicity of 60 novel latency-related antigens of Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in microbiology.* 2014;5:517.
6. Latorre I, Diaz J, Mialdea I, Serra-Vidal M, Altet N, Prat C, *et al.* IP-10 is an accurate biomarker for the diagnosis of tuberculosis in children. *J Infect.* 2014;69:590-9.
7. Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, Thompson E, Suliman S, Amon LM, *et al.* A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet.* 2016;387:2312-22.
8. Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, Vanini V, Urso R, Cuzzi G, *et al.* First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus. *J Infect.* 2016.
9. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, *et al.* Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2016;47:919-28.
10. Santin M, Garcia-Garcia JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, *et al.* Panel of experts from the Mycobacteria Study Group of the Spanish Society of Infectious D, Clinical M, the Spanish Society of Respiratory D, Thoracic S. Executive summary of the guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2016;34:304-8.

C-Tb skin test: next steps

Morten Ruhwald

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

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

Rationale

The WHO post-2015 global tuberculosis strategy emphasize detection and preventive treatment of *M.tuberculosis* infected individuals at risk. Current diagnostic options including the interferon gamma release assays (IGRA) and PPD Tuberculin Skin Test (TST) are either too complex or unspecific for implementation in the populations at highest need. Statens Serum Institut has developed a novel specific skin test, C-Tb, based on the antigens ESAT-6 and CFP10. C-Tb combines the field friendliness of TST, with the high specificity of the IGRA. This presentation gives and overview of results from two recently completed Phase III trials (TESEC-05 and -06) and outline current status of development at SSI.

Methods

The TESEC-06 trial included 979 participants from 13 clinical trial sites in Catalonia, Galicia and Basque Country with various risk of *M.tuberculosis* infection. The TESEC-05 trial included 1090 participants with symptoms of TB and 100 endemic controls both from Cape Town (South Africa). In both trials, C-Tb and TST were administered in a double-blinded fashion to one or the other forearm. Skin indurations were read 2-3 days later, a reading ≥ 5 mm was considered positive for TST and C-Tb (cut off determined in Phase II trials). Blood for IGRA testing (Quantiferon, QFT-GIT) was drawn prior to skin testing.

Results

Test specificity was assessed in 212 presumed unexposed Spanish controls. Here, C-Tb had comparable specificity to

QFT-GIT (both 97%, $p=1.0$, and there was no impact of BCG vaccination. In contrast, previous BCG vaccination had a strong negative impact on TST specificity, 62% (67/108) compared to 95% (99/104) in BCG unvaccinated ($p<0.001$). Sensitivity of C-Tb and QFT-GIT was comparable in patients with confirmed TB 77% (235/307) vs 81% (250/307) ($p=0.08$). In contacts, there was a strong trend in increasing C-Tb test positivity with *M.tuberculosis* exposure, at-par with QFT-GIT. The impact of age and HIV infection on C-Tb reactivity was assessed in 1090 individuals with symptoms suspect of TB disease. Young age (<5 years) was associated with reduced size of induration for both C-Tb and TST. In HIV infected, C-Tb appeared more robust than IGRA with significantly higher number of positive responders and less impact of a low CD4 T cell count.

Discussion

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

SSI are currently commercializing C-Tb and preparing for regulatory approval.

The future of latent TB screening

Ajit Lalvani

Universidad de Oxford. Reino Unido.

Correspondencia:

Ajit Lalvani

E-mail: a.lalvani@imperial.ac.uk

There are scientific and practical (implementation) roadblocks to improved latent TB screening. The main scientific roadblock is that current diagnostic tests (TST and IGRAs) do not distinguish latently-infected persons at increased risk of progression to active disease. Immunological risk-stratification of latent TB will be discussed with reference to the strongest single risk factor for progression to diseases in immunocompetent adults.

The main practical roadblock to latent TB screening is poor participation by hard-to-reach and immigrant communities. The UK recently launched a free nationwide latent TB screening programme for all new immigrants from high-burden countries but participation rates have turned out to be low. Innovative, community-based approaches to enhance screening uptake will be discussed.

Rifapentine (Priftin®): A significant step forward in Tuberculosis control

Marilyn Maroni

MD. Tuberculosis Senior Medical Manager- Sanofi Access To Medicines- France.

Correspondencia:

Marilyn Maroni

E-mail: Marilyn.Maroni@sanofi.com

In recent years, the WHO End TB strategy started highlighting the importance of including the management of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) to achieve elimination of Tuberculosis (TB) by 2035. Sanofi has been involved in the TB field for many years, starting with the discovery of rifamycins including rifapentine, and is still actively involved in the search for new compounds through its R&D. In 2011, a decade of research conducted by the United States Centers for Disease Control and Prevention in partnership with Sanofi resulted in the establishment of the shorter rifapentine plus isoniazid once a week for 3 months, so called "3HP", regimen's efficacy and safety¹. The 3HP regimen promises to make the treatment of LTBI easier to tolerate and complete, including for some of the populations most at risk of TB disease: young children and people living with HIV, thereby significantly contributing to the 2035 WHO achievement.

In 2014, the United States Food and Drug Administration (FDA) approved rifapentine (Priftin®) in combination with isoniazid for LTBI². The 3HP regimen is included in the WHO's first-ever Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection, released in 2015³. In the same year, the WHO added rifapentine to its model Lists of Essential Medicines for adults and children⁴. In 2016, rifapentine was listed on the product catalogue of the Stop TB Partnership's Global Drug Facility, giving countries that receive support from the Global Fund to fight AIDS, TB, and Malaria a direct route to purchase the drug⁵.

Based on the recent WHO and national recommendations, Sanofi intends to submit registration dossiers for rifapentine in several parts of the world, in line with current local treatment recommendations, regulatory needs and regulations which will give the best likelihood of meeting

the expectations of the regulatory agencies and national TB Control Programs.

Regarding EU submission and in line with current pediatric regulation, the European Medicines Agency requires that a Pediatric Investigation Plan (PIP) be submitted and approved by The Paediatric Committee (PDCO) before the dossier can be submitted. Sanofi is working on developing this PIP, which will be submitted in the best possible timeframe.

Sanofi acknowledges the invaluable support granted by US academics and public institutions, supported by partners in many countries, in the development of rifapentine in LTBI. We remain willing to establish similar public-private partnerships in other parts of the world in order to address the public health challenges posed by LTBI worldwide, extend disease awareness in national strategic plans and advocate for the importance of treating LTBI to reach WHO goals to eliminate TB.

References

1. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8; 365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875
2. Sanofi, "Sanofi receives FDA approval of Priftin® (rifapentine) tablets for the treatment of latent tuberculosis infection," 2 December 2014. Available from: <http://www.news.sanofi.us/press-releases?item=136875>
3. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, 2015. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/.
4. World Health Organization, "WHO moves to improve access to lifesaving medicines for hepatitis C, drug-resistant TB and cancers," 8 May 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/new-essential-medicines-list/en/>
5. See Global Drug Facility catalogue at <http://www.stoptb.org/gdf/>.

MESA: Brotes de TB

Moderadores: **M^a Luiza de Souza.** *Unidad de TB Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
Xavier Martínez-Lacasa. *Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.*

Brote de tuberculosis: la importancia de los bares en los estudios de contactos

Pere Godoy^{1,2,3}, Miquel Alsedà^{1,2}, Miquel Falguera^{2,4}, Teresa Puig^{2,4}, Pilar Bach^{1,2}, Marió Monrabà⁴, Anton Manonelles⁴

¹Agencia de Salud Pública de Cataluña. Generalidad de Cataluña. ²IRB Lleida. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. ³CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ⁴Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida.

Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Introducción

La prevalencia de la infección entre los contactos de enfermos de tuberculosis (TB) se sitúa alrededor del 30%¹, muy superior a la de la población general. Este riesgo varía según variables de las personas expuestas, del caso índice y de las características de la exposición¹. El miedo asociado al estigma que ocasiona la enfermedad puede constituir una barrera importante para conseguir un estudio exhaustivo y completo de los contactos². Los bares son lugares de encuentro y socialización en los que puede ser difícil realizar estudios de contactos en casos de TB³.

El objetivo del trabajo fue describir un brote tuberculosis ocurrido en bares e investigado según la técnica de los círculos concéntricos, en el que la falta de colaboración del caso índice comportó retraso y dificultad en la realización del estudio.

Métodos

La Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Lleida, el día 19 de marzo de 2012, recibió la notificación de un caso de tuberculosis pulmonar de un varón de 42 años con cuadro clínico de tos, pérdida de peso y que presentaba además lesiones bilaterales en el parénquima pulmonar con múltiples imágenes pseudonodulares diseminadas con cavidades. La baciloscopia y el cultivo de esputo eran positivos.

El paciente localizó a dos contactos familiares para estudiar, pero se negó sistemáticamente a identificar a otros contactos en el ámbito de la empresa o en espacios lúdicos. Después de dos meses de intentos infructuosos para conseguir su colaboración, se contactó con los responsables de salud laboral de la empresa

donde trabajaba. Mediante la inspección ocular del centro de trabajo y del bar de la empresa se elaboró un censo de contactos a estudiar y en función del nivel de exposición se establecieron cinco círculos de exposición. También se estudiaron otros ámbitos lúdicos (tres bares del barrio de residencia del caso índice), los familiares de todos los casos y una segunda empresa relacionada con un caso secundario.

A todos los contactos se les ofreció la PT (PPD RT 23 conTwen 80, 2 UT por 0,1 ml). La prueba se consideró positiva en induración igual o superior a 5 mm. A todos los positivos a la PT se les propuso radiografía de tórax, visita médica e indicación del tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) o de la enfermedad según estuviera indicado.

La principal medida de frecuencia fue la prevalencia de la ITL y su asociación con el círculo de exposición se determinó con la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico Epiinfo v.7.

Resultados

Iniciaron el estudio 404 de los 414 contactos censados (97,6%). La edad media era de 38,1 años ($\pm 11,7$) y el 29,0% eran mujeres. Los contactos estaban distribuidos según los siguientes ámbitos de exposición: 316 en la empresa del caso índice, 58 en los tres bares del barrio, 18 familiares de los casos y 12 en la empresa de un caso secundario.

El caso índice se detectó en el mes de marzo de 2012. En los siete meses siguientes se detectaron nueve casos más. Este

Tabla 1. Riesgo de infección tuberculosa en el bar de la empresa del caso índice

Círculo de contacto	Prevalencia	OR	CI 95%
Primero	96,0 (24/25)	27,6	3,4-222,7
Segundo	73,6 (39/53)	3,2	1,4-7,5
Tercero	58,9 (33/56)	1,7	0,7-3,7
Cuarto	48,2 (67/139)	1,1	0,5-2,1
Quinto	46,5 (20/43)	1,0	
Total	57,9 (183/316)		

χ^2 de tendencia lineal = 25,1; $p > 0,0001$ (círculo de contacto)
OR^a, odds ratio; IC^b, intervalo de confianza

primer caso (caso índice) presentó un retraso diagnóstico de más de 6 meses, lesiones cavernosas y baciloscopia del esputo positiva y se negó a colaborar para identificar contactos de riesgo. El segundo caso fue uno de los clientes de los bares del barrio que frecuentaba el primer caso y que presentó una tuberculosis pleural. Este paciente permitió identificar los tres bares del barrio que frecuentaba este primer caso. En la misma empresa del caso índice aparecieron 5 casos (prevalencia 1,6%; 5/316). Cuatro casos se detectaron durante el estudio de contactos en la empresa y otro con posterioridad. Dos hijos de 2 y 6 años de este quinto caso también enfermaron (prevalencia entre los familiares del 11%; 2/18). En el estudio entre los clientes de los bares del barrio apareció un segundo caso (2,3%; 2/58).

Las prevalencias de la ITL en los diferentes ámbitos de exposición fueron muy elevadas: 57,9% (183/316) en la empresa del caso índice, 51,7% (30/58) en los tres bares del barrio, 38,9% (7/18) entre los familiares de casos y 33,3% (4/12) en la empresa de un caso secundario. En el bar de la empresa se observó una relación dosis respuesta (Tabla 1).

Discusión

Mediante la técnica de los círculos concéntricos se realizó un estudio de contactos en 404 personas expuestas entre los que se detectaron 9 casos de tuberculosis, se observó una alta pre-

valencia de la ITL (55,4%) y la existencia de dosis-respuesta entre los expuestos al bar de la empresa del caso índice. El estudio se pudo realizar a pesar de la falta de colaboración del caso índice.

Las estrategias para reducir el estigma y mejorar los sistemas de entrevista con los pacientes deberían ser objeto de investigación para evitar retrasos y mejorar la exhaustividad del estudio de contactos². Los bares pueden ser lugares de transmisión y dada la frecuentación de estos establecimientos deben ser considerados posibles ámbitos de exposición en el caso de tuberculosis cavitarias entre sus trabajadores o clientes³⁻⁵.

Bibliografía

1. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-49.
2. Chang SH, Cataldo JK. A systematic review of global cultural variations in knowledge, attitudes and health responses to tuberculosis stigma. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(2):168-73.
3. Godoy P, Torres J, Ota J, Gort A, Bach P, Falguera M. Contact investigation according to concentric circles in a case of laryngeal tuberculosis. *Gac Sanit.* 2013;27(3):279-81.
4. Nakamura Y, Obase Y, Suyama N, Miyazaki Y, Ohno H, Oka M, *et al.* A small outbreak of pulmonary tuberculosis in non-close contact patrons of a bar. *Internal Medicine.* 2004;43(3):263-7.
5. Pettit S, Black A, Stenton C, Black N. Outbreak of tuberculosis at a Newcastle public house: the role and effectiveness of contact screening. *Commun Dis Public Health.* 2002;5(1):48-53.

Emergence of tuberculosis disease by *Mycobacterium bovis*-BCG in cancer patients without intravesical BCG Instillation

Yolanda Meije¹, Àngels Orcau²

¹Hospital de Barcelona. Barcelona. ²Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Yolanda Meije

E-mail: yolandameije@gmail.com

Introduction

BCG, an attenuated strain of *Mycobacterium bovis*, is widely used as adjunctive therapy for superficial bladder cancer¹. The intravesical administration of BCG has been related with systemic infectious complications². Outside this scenario, the occurrence of tuberculosis (TB) caused by BCG is extremely rare³.

In September 2013, a patient was diagnosed with pulmonary TB disease due to BCG at the Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain. The specific route of acquisition of the infection remained unclear. In 2015, two other patients at the same hospital were diagnosed with systemic TB disease caused by BCG. As a result, the clinical features and risk factors of these three patients were examined. None of them had received either intravesical BCG or BCG vaccination; they had all previously received chemotherapy for a non-bladder cancer and they all had a CVC with an implantable port (Port-a-Cath®). The maintenance and heparinization of their CVC was performed in an outpatient setting where other patients received intravesical BCG instillations. We contacted the Public Health Agency of Barcelona to study this cluster of cases and to determine the mechanism of BCG infection, and thus to identify or prevent other possible cases. We report nine cases of nosocomial TB disease in patients who had not received previous intravesical BCG instillation.

Epidemiological study

All strains of *M. bovis*-BCG isolated from January 1, 2012 to December 31, 2015 at the microbiology laboratories of the four largest hospitals in Barcelona were collected. The registers of the TB programs of Barcelona and Catalonia from January 1, 2005 to December 31, 2015 were also consulted searching for TB caused by *M. bovis* or *M. bovis*-BCG. Patients with TB-BCG disease who had not received intravesical BCG instillation were included in the study. "Risk patient visits" were considered visits in which the CVC maintenance was performed within 15 days of an intravesical BCG instillation in the same room at a given

center. Incubation times were estimated from each risk visit to the onset of symptoms.

From 2005 to 2015, 50 people were diagnosed with TB caused by *M. bovis* or *M. bovis*-BCG (TB-BCG) and nine met the study's inclusion criteria. At the time of diagnosis of TB-BCG, all patients had long-term CVC, which was periodically maintained at four different outpatient oncology clinics. These facilities were oncological offices at which other patients received intravesical BCG Onco-TICE® instillations for bladder cancer. Several deviations from appropriate operating procedures in BCG management were observed in these four-oncology clinics⁴.

Complete data of all patient visits for BCG instillation and for the maintenance of CVC from January 1, 2014 to December 31, 2015 were recorded at one clinic. Two out of nine patients (22.2%) who performed CVC maintenance developed TB-BCG. These nine patients accumulated 37 visits for maintenance of their CVC. Fourteen out of 37 visits met the criteria of risk visit. The incidence of TB-BCG among the risk expositions was: 2 out of 14: 14,2 %.

The six patients diagnosed with TB-BCG between 2012 and 2015 accumulated a total of 43 maintenance visits. Twelve of these visits met the criteria for risk visit. The possible incubation periods ranged from 47 to 319 days, with a median of 166 days. In the three patients with only one risk exposure, possible incubation periods were 381, 47 and 57 days respectively.

Clinical and microbiological study

The median age of patients was 69 years (range 47–80 years) and five (56%) were female. All had a history of solid cancer and had a permanent CVC. At the onset of TB all patients had no evidence of cancer disease, or their cancer was stable. None were receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. The median time from catheter insertion was 3.7 years (range 1.6 – 8.8 years). All patients developed pulmonary TB-BCG and two also developed a possible extra-pulmonary disease with

granulomatous hepatitis. Catheter cultures performed in three patients supported BCG catheter-infection. All patients required admission to four different hospitals in Barcelona. TB was treated with a combination of three or four drugs. Treatment duration ranged from 9 to 30 months.

Three patients were under TB treatment alone, without catheter removal. Treatment outcome was favorable in eight cases. One patient treated without catheter removal developed a relapse and was cured after catheter removal and re-treatment. Three patients died, after finishing tuberculosis treatment, due to causes not related to TB.

The microbiological and genetic study showed that all samples, recovered from patients, corresponded to the same BGC-OncoTICE® as the one used in the four outpatient settings to treat the bladder cancer in other patients⁵.

Conclusions

The present study shows the possibility of nosocomial colonization of permanent catheter with BCG and the subsequent systemic infection in patients who have not previously received intravesical BCG. This mechanism of BCG transmission has not been previously described. Several deviations from appropriate operating procedures in BCG management explain the cross-

contamination and the consequent development of TB due to BCG. This problem may be frequent around the world. Due to its high capacity for environmental persistence as a live agent, BCG should be handled with appropriate precautions.

References

1. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, *et al.* A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol.* 2011 Dec;186(6):2158-67.
2. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, San Juan R, *et al.* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014 Oct;93(17):236-54.
3. Stone MM, Vannier AM, Storch SK, Peterson C, Nitta AT, Zhang Y. Brief report: meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N Engl J Med.* 1995 Aug 31;333(9):561-3.
4. NIOSH [2014]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2014-138 (Supersedes 2012-150).
5. Supply P, Allix C, Lesjean S, *et al.* Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2006;44 (12): 4498-4510.

The SH-TBL Project: Study of TB lesions obtained in Therapeutical Surgery

Cristina Vilaplana^{1,2}

¹Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). ²CIBER Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@gmail.com

The SH-TBL Project is an ambitious project conducted by the Experimental Tuberculosis Unit in collaboration with the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases (Tbilisi, Georgia), the Pathology Department of the Germans Trias i Pujol Hospital, and the UITB (Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona). Registered in the ClinicalTrials.gov data base with identifier NCT02715271, and started in April 2015, the project has the aim to study the patients undergoing routine therapeutical surgery for their tuberculosis (TB) in Tbilisi. In Georgia, a TB high-incidence country (116/100.000 habitants)¹, therapeutical surgery is still used as treatment for TB in Georgia, as in other countries in Asia and Africa², for both Drug Sensitive and Multi or Extensively Drug Resistant TB (MDR/XDR-TB), to cope with TB complications and/or sequelae, and with overall good outcomes³.

The study has two phases or substudies: a retrospective study, already ended, and a prospective part. Both include the collection of data on clinical and epidemiological data, as well as on the histopathological characteristics of TB lesions. A total of 137 patients were included in the retrospective study, all those operated during years 2014 and 2015 in the NCTLD. The analysis of the results showed that in spite of not finding any causality due to gender, differences were encountered between men and women. A higher percentage of men were operated, and they had more comorbidities and complications associated to their TB. Women were operated at younger ages, and later; and showed higher percentages of fresh necrosis in surgical specimens, specially if MDR/XDR-TB cases. The main result of the study was that a non despicable percentage of cured cases using the WHO definition, showed viable *M.tuberculosis* when samples from surgical specimen were cultured. This suggest other correlators of sterilization rather than negativization of culture would be needed, and that the WHO definition of cure should be revised⁴.

The prospective study, currently ongoing, has already recruited 5 patients and besides the collection of clinical and epidemiological data, includes the collection of blood, urine and tissue samples from different parts of the resected lesions;

as well as the measurement of changes in Health Quality of Life of patients before and after the treatment. We are interested in the type of necrosis found in lesions, as a marker of negative or positive evolution. From the host side, we are collecting samples for immunological and host expression assays (gene and protein profiling). From the microbiological side, we are culturing samples from different parts of the resected specimens, in order to be able to detect any differences from the pathogen side, and according to their presence in different layers of the granuloma.

By gathering information on both the host and the pathogen, on the mechanisms associated to the generation and evolution towards active TB and prognostic biomarkers, we do expect to obtain enough data to be used for patients stratification and/or to design new therapeutic strategies.

ACKNOWLEDGEMENTS: This project is funded by the Spanish Government-FEDER Funds through the MS13/00174 grant (PI: Dr. Vilaplana), the PI16/01511 (PI: Dr. Vilaplana) and the CIBER Enfermedades Respiratorias Network; and by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) through grant 16/023 (PI: Dr. Vilaplana).

References

1. World Health Organization. WHO Tuberculosis country profiles [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
2. Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, et al. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016;8(7):E474–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27499980> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4958807>
3. Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, Dzidzikashvili N, Tukvadze N, Blumberg HM, et al. Favorable Outcomes for Multidrug and Extensively Drug Resistant Tuberculosis Patients Undergoing Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2013;95(6):1892–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642435>
4. Vashakidze S, Despuig A, Gogishvili S, Nikolaishvili K, Shubladze N, Avalliani Z, et al. Clinical and pathological characterization of lung lesions from surgical treatment for Drug-Sensitive (DR-TB) and Multi-Drug/Extensively-Drug Resistant (MDR/XDR-TB) Tuberculosis in Georgia: a retrospective study. *Int Journal of Inf Dis*, submitted.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

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

Rembrandt and tuberculosis - how TB influenced fine arts

Timo Ulrichs

Akkon University for Human Sciences. Berlín.

Correspondencia:

Timo Ulrichs

E-mail: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de

In past centuries, tuberculosis was omnipresent and part of daily life and death. Many artists were influenced by the disease, either by getting infected and ill themselves or by observing tuberculosis in their direct environment. The "White Death" hit without warning, without calculable scheme or identifiable causes. Thus, people in their times and especially artists perceived tuberculosis as threatening, but also mystic disease. Writers, painters, musicians and others took the topic of tuberculosis

disease in their oeuvres. To illustrate the influence of tuberculosis, some examples of fine arts like the works of Sandro Botticelli and Rembrandt van Rijn are presented and discussed in their particular historical context. With the golden age of bacteriology when Robert Koch described *Mycobacterium tuberculosis* as the etiologic agent of tuberculosis, the disease lost its threat and also its mystic aura.

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

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.

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.

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.

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 llamados 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

1. 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.
2. 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.
3. Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
6. 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.

7. 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, on-line, 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.

VI Jornada de Enfermedades Emergentes

Organizado por



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

Entidades participantes

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona



XX Congreso Internacional sobre Tuberculosis

Organizado por



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

Entidades colaboradoras

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona



Entidades patrocinadoras

