

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 21 NÚMERO 3 / 2022 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Rifapentine's long and winding road to European patients

Kenneth G. Castro, Joan A. Caylà

Originales

Analysis of the epidemiological dynamic of monkeypox from 15th May to 31st August 2022

Aida Perramon, Enric Álvarez, Martí Català, Víctor López, Sergio Alonso, Clara Prats, Daniel López

Retraso diagnóstico y factores asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar en una zona fronteriza de Chile

Katina Latorre, Olivia Horna-Campos, Rodrigo Villegas, Gabriel Cavada, Miguel Martín-Mateo

Revisión

Los programas de prevención y control de tuberculosis en España

Teresa Rodrigo

XXVI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de Ponencias

MESA: La TB entre 2019 y 2022

MESA: GESIDA

MESA: Tratamiento de la TB y dificultades para obtener la medicación

MESA: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID

MESA: Proyectos en curso o finalizados

MESA: Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos

MESA: Clínica y microbiología

MESA: TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas en colectivos especiales

Conferencia de Clausura

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

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

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

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

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*

Luis Anibarro. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José Antonio Caminero. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Badalona*

Jordi Casabona. *Badalona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

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

Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Josep Maria Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Lleida*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*

Constanza Jacques. *Barcelona*

Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*

Daniel López-Codina. *Castelldefels*

Joaquín López-Contreras. *Barcelona*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*

Yolanda Meije. *Barcelona*

Josep Maria Miró. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

Antoni Noguera. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasència. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *L'Hospitalet de Llobregat*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Cristina Prat. *Utrecht (Holanda)*

Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*

Clara Prats. *Castelldefels*

Federico Pulido. *Madrid*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*

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

Antoni Soriano. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*

Lluís Valerio. *Barcelona*

Martí Vall. *Badalona*

SUMARIO

Editorial

Rifapentine's long and winding road to European patients <i>El largo y sinuoso camino de la rifapentina hasta llegar a los pacientes europeos</i>	
Kenneth G. Castro, Joan A. Caylà	157

Originales

Analysis of the epidemiological dynamic of monkeypox from 15th May to 31st August 2022 <i>Análisis de la dinámica epidemiológica de la viruela del mono del 15 de mayo al 31 de agosto de 2022</i>	
Aida Perramon, Enric Álvarez, Martí Català, Víctor López, Sergio Alonso, Clara Prats, Daniel López	160
Retraso diagnóstico y factores asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar en una zona fronteriza de Chile <i>Delayed diagnosis and associated factors in patients with pulmonary tuberculosis in a border Xilean area</i>	
Katina Latorre, Olivia Horna-Campos, Rodrigo Villegas, Gabriel Cavada, Miguel Martin-Mateo	168

Revisión

Los programas de prevención y control de tuberculosis en España <i>The tuberculosis prevention and control programs in Spain</i>	
Teresa Rodrigo	177

XXVI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations	181
PROGRAMA	182

Mesa: La TB entre 2019 y 2022

Situación epidemiológica de la TB en Cataluña	
Sandra Pequeño	184
Programa de TB Barcelona: 35 años y diversos factores inesperados en contra	
Pere Simón, Joan Pau Millet	186
How to win the War against TB. Breaking news from Ukraine	
Andrii Dudnyk	191

Mesa: GESIDA

Situación actual de la TB en VIH+ en España	
María Velasco Arribas	192
Tuberculosis and HIV in the WHO European Region	
Masoud Dara	193
Aspectos farmacológicos e interacciones de los fármacos anti-TB en VIH	
Montserrat Tuset, Iria Carro, Esteban Martínez-Chamorro	195
Vigilancia optimizada y control de la TB en poblaciones de gran complejidad socio-epidemiológica	
Darío García de Viedma	198

Mesa: Tratamiento de la TB y dificultades para obtener la medicación**Tratamientos acortados en TB e infección tuberculosa latente**

José A. Caminero Luna 200

El largo camino de la rifapentina hasta llegar a los pacientes

Kenneth G. Castro 201

Do patients benefit from research innovation? The case of access to TB drugs and drug susceptibility testing in Europe

Lorenzo Guglielmetti 204

Mesa: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID**QFT-Plus and new IGRAs in Pediatrics**

Antoni Soriano-Arandes 206

Experiencia del primer programa de estudio de contactos de tuberculosis en una zona rural de Angola

Marisa Luisa Aznar, Joan Martínez-Campreciós 207

Quantifying bacterial load in sputum of pulmonary tuberculosis by Xpert MTB/RIF to monitor infectivity of tuberculosis among household members

Alexander Mol 209

Mesa: Proyectos en curso o finalizados**El mal control de la diabetes ¿favorece el desarrollo de la TB?**

Violeta Antonio-Arques y grupo de trabajo de Diabetes-TB (Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martínez, Àngels Orcau, Dídac Mauricio, Manel Mata- Cases, Josep Julve, Elena Navas Méndez, Rai Puig Treserra, Joan-Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlach, Josep Franch-Nadal) 211

Luces y sombras de un estudio sobre la infección tuberculosa latente en Cataluña: pérdidas en la cascada de atención

Pere Godoy e investigadores del proyecto PI18/01751 (Pere Godoy, Ignasi Parrón, Àngels Orcau, Irene Barrabeig, Mònica Carol, Nuria Follia, Miquel Alsedà, Laura Clotet, Gloria Ferrús, Miriam Ros, Maria Sabater, Sofia Minguell, Joaquim Ferras, Pere Plans, Diana Toledo, Joan Pau Millet, Maria Rosa Sala, Gloria Carmona, Mireia Jané, Sofia Godoy, Ángela Dominguez) 213

Costes catastróficos asociados a la TB en Paraguay: estudio ELCT-TB de la European South American TB Research Network (EUSAT-RCS)

Juan Espinosa Pereiro, Gladys Molina León 214

Inmunoterapia de la TB con RUTI. Deconstruyendo el mito del fenómeno de Koch

Pere-Joan Cardona 216

Mesa: Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos**Estudio de la infección por *Micobacterium tuberculosis* en niños viajeros
*Visiting Friends & Relatives***

Tomás Pérez-Porcuna 219

Las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de niños

Ignasi Madrid 221

Importación de formulaciones de fármacos antituberculosos en pediatría

Antoni Noguera-Julián 222

La experiencia de <i>Serveis Clínic</i> tratando pacientes complicados durante más de 25 años	
Hernán Vargas-Leguás, Xavier Casas, Núria Forcada, Javier Santiago, M ^a Carmen Ruiz, Joan Pau Millet	223

Mesa: Clínica y microbiología

TB en ancianos, un problema en aumento	
Eva M. Tabernero	226
Nuevos compuestos antimicolata a partir de fármacos conocidos	
Irene Serrano, Marina Pedrola, Narcís Juanola, Ouldouz Ghashghaei, Guadalupe Jiménez-Galisteo, Francisco Palacios, Miguel Viñas, Concepción Alonso, Carme Masdeu, Rodolfo Lavilla	228
Utilidad de la proteína C reactiva como predictor de respuesta clínica y microbiológica en pacientes con tuberculosis pulmonar	
María Ramírez-Hidalgo, Javier Trujillano-Cabello, Adrià Espluges-Vidal, Mercé Reñé-Reñé, Miguel Santín, Adrián Sánchez-Montalvá, Albert Bernet-Sánchez, Laura Gros-Navés, Miquel Falguera	230
Cellular markers and their utility in TB management and treatment monitoring	
Irene Latorre	232

Mesa: TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas en colectivos especiales

Derramamiento del exceso de riesgo de TB de las prisiones a la comunidad. El caso de Paraguay	
Guillermo Sequera	234
Infección tuberculosa latente: situación actual en las prisiones españolas	
Fernando Ruíz Rodríguez	236
Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España	
Manuel A. Villanueva	238
Serie europea de TB congénita y neonatal	
Fernando Baquero Artigao	239

Conferencia de clausura

La TB y los balnearios, una visión literaria “fin de siècle”	
Alba del Pozo García	242

Normas de publicación	243
------------------------------------	-----

Rifapentine's long and winding road to European patients

El largo y sinuoso camino de la rifapentina hasta llegar a los pacientes europeos

Kenneth G. Castro¹, Joan A. Caylà²

¹Rollins School of Public Health and School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

²Tuberculosis Research Unit Foundation of Barcelona, Barcelona, Spain.

The story of rifapentine begins in 1957, when a new class of agents produced by *Nocardia mediterranei* was isolated during a screening program for new antimicrobials¹. The raw material extracted by fermentation contained antimicrobial agents called rifamycins. Rifampicin was developed at Dow-Lepetit Research Laboratories (Milan, Italy) as part of an extensive chemical modification program for rifamycins. Rifampicin was finally introduced for therapeutic use in 1968, after a large number of clinical and biological studies confirmed the important role of this drug in the treatment of tuberculosis (TB) and some other infectious diseases².

Rifapentine is a semi-synthetic cyclopentyl-substituted rifamycin that was first synthesized in 1965 by the Italian company that developed rifampicin. Despite its approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1998 for the treatment of people with pulmonary TB, rifapentine had a slow uptake by physicians – probably due to rifapentine's higher cost in these years and the high efficacy demonstrated for rifampicin^{3,4}.

Rifapentine has a longer half-life in the blood, which suggested that it could be effective for the treatment of both people with active TB and those with latent tuberculosis infection (LTBI). Slowly, yet steadily, clinical trials were designed and implemented – mostly promulgated by investigators forming part of the Tuberculosis Trials Consortium (TBTC) sponsored by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). In a clinical trial (Study-26) this consortium recruited during a 7-year inter-

val (between 2001 and 2008) a total of 7731 people at high risk of progression from latent *M. tuberculosis* infection to active TB disease. These study participants were randomized to treatment with isoniazid and rifapentine administered once weekly for 3 months under directly observed therapy (DOT) or isoniazid administered daily for 9 months, and followed for 33 months. This clinical trial demonstrated that the use of rifapentine with isoniazid for 3 months had similar efficacy to 9 months of isoniazid in preventing progression to active TB, in addition to achieving a higher rate of treatment completion with the shortened regimen⁵. It is remarkable to observe that the day after the publication of this study, CDC was already recommending this new regimen for preventive treatment against TB in the U.S.⁶.

In another study by TBTC (study 33), it was found that this treatment regimen via self-administered route had acceptable adherence when compared to reminders using SMS text messages or DOT as in study 26, which facilitates the administration of the treatment⁷. Subsequently, it was found that this regimen was also effective for persons coinfecting with *M. tuberculosis* and HIV, and that in this group a one-month daily regimen with rifapentine and isoniazid was also effective^{8,9}. In 2017, a systematic review and network meta-analysis assessed data from randomized controlled trials (RCTs) in patients with confirmed LTBI that used treatment regimens with isoniazid and rifapentine administered once weekly for 12 weeks, 6 and 9 months of daily isoniazid, 3–4 months of daily isoniazid plus rifampicin, and 4 months of daily

rifampicin alone – and reported on efficacy or completion. Studies included in this review were published between 1968 and 2015. The authors found no significant differences in the efficacy of “active regimens” evaluated in these studies and concluded that shorter rifamycin-based regimens of 3–4 months duration offer comparable benefits and “are more likely to be completed than longer regimens”¹⁰.

In the treatment of people with active TB, another clinical trial sponsored by the TBTC compared (Study 31) the efficacy of a 4-month regimen with rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, and moxifloxacin against two other regimens: a 4-month regimen with rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol, and the other for 6 months with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol (standardized treatment regimen for people with active TB)¹¹. This study concluded that, in the treatment of people with active TB and strains susceptible to these drugs, the 4-month regimen based on rifapentine and moxifloxacin was non-inferior to the standardized 6-month regimen, and better than the 4-month regimen based on rifapentine, moxifloxacin, and ethambutol¹². This study represented a great innovation in the treatment of people with TB disease because it allowed treatment duration to be shortened from 6 to 4 months. Now that rifapentine is approved for the treatment of TB worldwide, including some European countries, the challenge is to promote the optimal use of rifapentine-based treatment regimens.

Considering the clinical trial published in 2011 that demonstrated both the efficacy and safety of 3 months of rifapentine with isoniazid in the treatment of people with LTBI, and subsequent studies that have shown the benefit of this regimen in people with HIV infection and children, the guidelines recommending its use were updated by CDC in 2018 and by WHO in 2018 to enable the use of treatment regimens containing rifapentine in all countries of the world^{13,14}. More recently, WHO consolidated guidelines for the treatment of people with LTBI reinforce the use of 3-month schedules with rifapentine and isoniazid administered weekly, as well as the 1-month schedule with rifapentine and isoniazid administered daily¹⁵. As a complement to these guidelines, WHO also updated its Model Essential Medicines Lists (EMLs) to include rifapentine to encourage countries to have this drug on their national EMLs, in order to optimize its procurement and ultimately facilitate access¹⁶. In addition, rifapentine products have been included in the expression of interest (EOI) of the Global Fund’s Expert Review Panel, a list that includes a subgroup of medicines included in the WHO Medicines Prequalification Program (PQM) and that functions as an interim mechanism to allow access to quality-assured priority medicines prior to WHO prequalification.

Despite all the scientific advances and guidelines promulgated by WHO, incomprehensibly, rifapentine is not approved in most of Europe for the treatment of people with LTBI. These European countries are still waiting for the pharmaceutical company Sanofi-Pasteur to definitively submit its request for approval and marketing, and the formulation of fixed-dose drug combinations which would reduce the pill burden and number of daily tablets taken by the patient, thus favorably influencing adherence to these treatment regimens¹⁷. The consortium “Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET),” made up of European healthcare providers and researchers, carried out a survey during the months of June to December 2020, and updated in October 2021, to investigate access to TB drugs in countries in the WHO European Region. Of 53 countries in the region, TBNET contacted 46 and 43 responded to the survey. Rifapentine is available in only 9 of these. In 2010, the European Commission granted orphan drug designation for rifapentine. Twelve years later, Sanofi-Pasteur, one of the largest pharmaceutical companies worldwide, has not yet submitted the application for registration of rifapentine in the European Medicines Agency (EMA)¹⁸.

Ironically, rifapentine is already available in low- and middle-income countries through the catalog of products offered by the Global Drug Facility of the Stop TB Partnership¹⁹. In August 2022, UNITAID, in collaboration with the Clinton Health Access Initiative (CHAI) and MedAccess, announced agreements to reduce the cost of rifapentine-based TB treatment regimens for these countries²⁰.

In this global context, Europe is in a situation of comparative grievance regarding the non-availability of rifapentine. This is a frustrating situation for European physicians who treat TB patients, and this perception is more pronounced among the many researchers in the Barcelona area who participated for years in clinical trials of TBTC²¹.

Given all the scientific achievements to date and considering that shorter treatment regimens have been consistently associated with improved treatment completion, we anticipate that fewer human resources will be needed to monitor shorter effective treatment. In this context, it is indefensible to continue denying access to optimal medical care to health providers and their patients with TB or LTBI in European countries.

Research investments and advances are useless if they fail to benefit those in need. We must endeavor to close the gap in the long and winding road to have rifapentine reach patients with TB in Europe and elsewhere. Faced with this predicament, it is crucial for all healthcare providers to instill a sense of urgency on behalf of those in need, and join forces with affected communities to make rifapentine access a political priority throughout the

world. Access to effective drugs for optimal treatment outcomes is crucial if we are to realistically achieve the TB elimination goals promoted by WHO, Heads of State at the 2018 United Nations High Level Meeting on TB, and the Global Stop TB Partnership^{22,23}.

Bibliography

- Schupp T, Traxler P, Auden JAL. New rifamycins produced by a recombinant strain of *Nocardia mediterranei*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1981;34(8):965-70. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.965>
- Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory MA. Bactericidal activity in vitro of various rifamycins against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:626-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2155555/>
- Munsiff SS, Kambili C, Ahuja SD. Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1468-75. <https://doi.org/10.1086/508278>
- Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):1055-60. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0153OC>
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al.; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150035/>
- CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1650-3. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
- Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, et al.; TB Trials Consortium i Adhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29114781/>
- Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. TB Trials Consortium, the AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial (TBTC Study 26ACTG 5259). Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27243774/>
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al.; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001-11. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806808>
- Huaman MA, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection – An Update. *Clin Chest Med*. 2019; 40(4):839–848. doi:10.1016/j.ccm.2019.07.008.
- TBTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349). Clinicaltrials.gov. U.S. National Library of Medicine. NIH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772>
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PP, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384:1705–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951360/>
- Borisov AS, Morris SB, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of Recommendations for Use of Once Weekly Isoniazid Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR*. 2018;67(25):723–72. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm>
- Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for, programmatic management. World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment, 2020. ISBN-13: 978-92-4-000150-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186832/>
- World Health Organization. Model List of Essential Medicines. 22nd list, 2021. WHO/MHP/HPS/EML/2021.02. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
- Millet JP, Miró JM. New drugs and tuberculosis: when rifapentine will be available in Europe? *Enf Emerg*. 2019;18(3):99-100. http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a722/EDITORIAL_%20ENF-EMERG_3-2019.pdf
- Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Duarte R, García-Basteiro AL, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2200388. doi: 10.1183/13993003.00388-2022. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/59/5/2200388.full.pdf>
- Global Drug Facility (GDF) – Stop TB Partnership Product Catalog. <https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>
- UNITAID. Partners announce reduced price for patient-friendly tuberculosis preventive treatments. Press Release 01 August 2022. <https://unitaid.org/news-blog/tb-preventive-therapy/#en>
- Moreno A, Sánchez F, Nelson J, Miró JM, Caylà JA, Grupo de Trabajo de la UITB-TBTC (site 31). On the way to shortening tuberculosis treatments: clinical trials of the Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona supported by the Centers for Disease Control and Prevention. (article in Spanish). *Gaceta Sanitaria*. 2010;24(2):171.e1-171.e6. <https://www.gacetasanitaria.org/en-estadisticas-S0213911109003719>
- World Health Organization. The End TB Strategy, 2015. WHO/HTM/TB/2015.19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>
- Stop TB Partnership. The Global Plan to End TB, 2023-2030. <https://www.stoptb.org/global-plan-to-end-tb/global-plan-to-end-tb-2023-2030>

Analysis of the epidemiological dynamic of monkeypox from 15th May to 31st August 2022

Aida Perramon¹, Enric Álvarez¹, Martí Català², Víctor López¹, Sergio Alonso¹, Clara Prats¹, Daniel López¹

¹Physics Department. Universitat Politècnica de Catalunya. Castelldefels. Catalonia. Spain.

²Center for Statistics in Medicine. Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford. UK.

Summary

Key words:

Monkeypox.
Mathematical epidemiology.
Gompertz model.

We show that in all countries with more than 1000 monkeypox cases at the end of August 2022, the evolution of the total number of cases is described by the Gompertz growth model. Although the data collection has many temporal irregularities, we have been able to measure the order of magnitude of the number of new cases per day in each country until the end of the study period in August 2022, as well as to analyse its dynamics. In this way, it is easy to check whether the epidemiological situation is improving. If no new epidemic outbreaks appear, as of early September, the model predicts a rapid improvement in the epidemiological situation.

Análisis de la dinámica epidemiológica de la viruela del mono del 15 de mayo al 31 de agosto de 2022

Resumen

Palabras clave:

Viruela del mono.
Epidemiología matemática.
Modelo de Gompertz.

Mostramos que todos los países que han registrado más de 1000 casos de viruela del mono a finales de agosto de 2022, tienen una evolución del número de casos que se describe correctamente con el modelo de Gompertz. Aunque la recogida de datos presenta muchas irregularidades temporales, hemos podido medir el orden de magnitud del número de nuevos casos diarios en cada país, hasta el fin del período de estudio en agosto de 2022, así como analizar su dinámica. De esta manera, puede constatarse fácilmente si la situación epidemiológica está o no en vías de mejora. Si no aparecen nuevos brotes epidémicos, a fecha de inicios de septiembre, el modelo prevé una rápida mejora de la situación epidemiológica.

Introduction

While the COVID-19 pandemic is still ongoing, monkeypox (MPX) has spread through several non-endemic countries. The World Health Organization (WHO) declared MPX as a new Public Health Emergency of International Concern on 23rd July 2022¹. At the end of August 2022, the total number of reported cases was above 1000 in 9 countries, between 100 and 1000 in 18 countries and less than 100 in 55 countries². The case fatality ratio shows large differences between countries given the relatively low number of cases. It is currently 0.04% in Spain³. This is a case fatality ratio much lower than that of COVID-19 in the initial stages when in most countries only severe cases were detected. However, it is much closer to the estimated values of current Infection Fatality Ratios of COVID-19, especially since vaccines became available. Besides, unlike SARS-CoV-2, the monkeypox virus affects more severely young children, who have higher mortality rates.

Many cases in the current outbreaks of MPX have been traced to sexual transmission, especially among men who have sex with men. The virus can also be transmitted through direct contact with infectious sores, scabs, or body fluids, and shared bedding/clothing⁴. Tarín-Vicente, E.J. *et al.*⁵ argue that skin-to-skin contact has been the dominant transmission route in this outbreak, while respiratory transmission would be less important.

The incubation period of MPX is usually from 6 to 13 days and its symptoms can last from 2 to 4 weeks. The infection has two periods, a first invasion period in which the patient may suffer from fever, headache, myalgia and lymphadenopathy, being the latter a distinctive characteristic; and a second period of skin eruption which usually begins within 1–3 days after the appearance of fever and when the disease is highly transmissible. This eruption, similar to that of smallpox, mostly affects the face, palms of the hands and soles of the feet. However, it has been found to also affect oral mucous membranes and genitalia, which is why, as stated, in some countries such as Spain, sexual transmission is the main mode of propagation⁶.

The characteristic rash of MPX has a very specific evolution, with a few to hundreds of lesions starting from macules (flat lesions) to papules (raised), vesicles (filled with clear fluid), pustules (filled with pus or yellowish fluid), and crusts which dry up and fall off. Once the lesions become crusts, the disease is no longer transmissible.

The rapid spreading of MPX, causing several outbreaks in a wide range of geographic zones, raised the need for surveillance and control measures to prevent it from becoming a pandemic like COVID-19. In this regard, it was proved that vaccination against smallpox in the past is protective for current monkeypox, but

there are also specific vaccines for MPX. In Spain, the available vaccines are IMVANEX® and JYNNEOS®⁷.

In cases of public health emergencies, surveillance of outbreaks and prediction of new infections can be very useful tools to control an epidemic too. We have seen so in the recent case of the SARS-CoV-2 pandemic. These tools were used to inform politicians and policymakers to help them decide which healthcare policies to apply. Mathematical models showed their value in this regard historically, with examples of SEIR compartmental models for Influenza^{8,9} and COVID-19¹⁰. Even empirical models such as Gompertz have been applied to predict new daily or weekly infections of SARS-CoV-2 in different countries of Europe¹¹. However, this field is yet pretty much unexplored concerning monkeypox, with articles mostly focused on transmission dynamics^{12–14}.

For this reason, in this work, we present a Gompertz model that describes the different outbreaks of monkeypox in countries that recorded more than 1000 cases and test possible scenarios behind the dynamics of their evolutions.

Material and method

We used the public data of new daily infections available in Our World in Data² to study the MPX outbreak in those countries with more than 1000 reported cases as of 9th September 2022. These countries are Brazil, Canada, France, Germany, The Netherlands, Peru, Spain, the United Kingdom and the United States of America (USA).

Using the Gompertz equation¹⁵, we modelled the epidemiological dynamics of the virus in the aforementioned countries, from May 15th to August 31st 2022. This mathematical function was proposed by Benjamin Gompertz in the 19th Century to study the dynamics of human mortality, but has been historically applied to model tumour growth and epidemic peaks¹⁶. Hence, we use the Gompertz model to describe the evolution of the number of cumulative confirmed infections (N_c) of MPX. This growth model is similar to the logistic equation¹⁷ and other growth models, but it has some distinctive features. It is described by the equation:

$$N_m = K e^{-\ln\left(\frac{K}{N_0}\right) e^{-a t}} \quad \text{Eq. (1)}$$

Where N_m is the number of cumulative cases, K is the maximum cumulative cases that the epidemic reaches, i.e., the magnitude of the epidemic, N_0 is the number of infected people when the epidemic starts, and a is the rate of growth retardation of the epidemic curve. In comparison with a purely logistic growth, the Gompertz model corresponds to a growth dynamic

where the specific speed decreases exponentially over time. This feature is very characteristic in most epidemic evolutions. In all epidemics, eventually, there is a decrease in growth rate which appears naturally associated with the reduction in the number of people susceptible to the virus. But also, in situations where we have a large cohort of susceptible population, the growth rate can decrease due to an increase in the detection and surveillance of people that belong to risk groups. Similarly, the implementation of pharmacological (vaccination campaigns) and non-pharmacological interventions can reduce its growth rate.

We adjust this model to all countries with more than 1000 cumulated cases of monkeypox. We fit the model to observational data and find the values of the parameters K , N_0 and a that minimize the sum of squares of the distance between the prediction of the model (N_m) and the observational data (N_c). A standard solver¹⁸ has been used for this task.

Results

As stated, the MPX epidemic has spread to many countries around the world. Figure 1 shows a timeline of the moment when 100 cases were detected in each country. The first country was the United Kingdom (UK). After that, many European countries immediately followed. A few weeks later, it had already reached other continents. The spread does not seem to follow a clear geographical pattern. This type of geographical spread highlights the highly integrated nature of international interchanges.

Figure 2 shows a satisfactory fit of the Gompertz model for the data of MPX infections in the UK, with a goodness of fit R^2 of 0.9991. With this approach, we can deduce the order of magnitude of the number of new daily cases. In the case of the UK, we can see that the maximum number of new daily cases was reached at the beginning of July.

We proceed to fit case count data from Brazil, Canada, France, Germany, The Netherlands, Peru, Spain, the United Kingdom and the United States of America (USA). These are the 9 countries reporting more than a thousand MPX infections as of 31st August 2022. The adjustments of the Gompertz model for each country are depicted in Figure 3. Besides, we also provide the adjustment for all diagnosed cases of MPX worldwide.

Remarkably, the goodness of fit in all the countries studied is very close to 1. We systematically obtain $R^2 > 0.99$. This shows that the Gompertz model correctly describes the evolution of newly confirmed cases of MPX worldwide. It, therefore, allows us to infer the number of new cases per day, or at least its order of magnitude. Furthermore, we can observe that in all the countries studied, the epidemic peak has passed. Peru and Brazil are the ones that are still close to the peak at the end of August 2022.

Figure 1. Timeline of the order in which countries have achieved 100 cumulative confirmed infections.



Figure 2. Representation of (A) red dots: cumulative cases of MPX in the United Kingdom. Dashed blue line: Gompertz model. Dashed black line: daily new infections according to the Gompertz model; and (B) Predicted cases (N_m , Gompertz) opposed to observed cases (N_c).

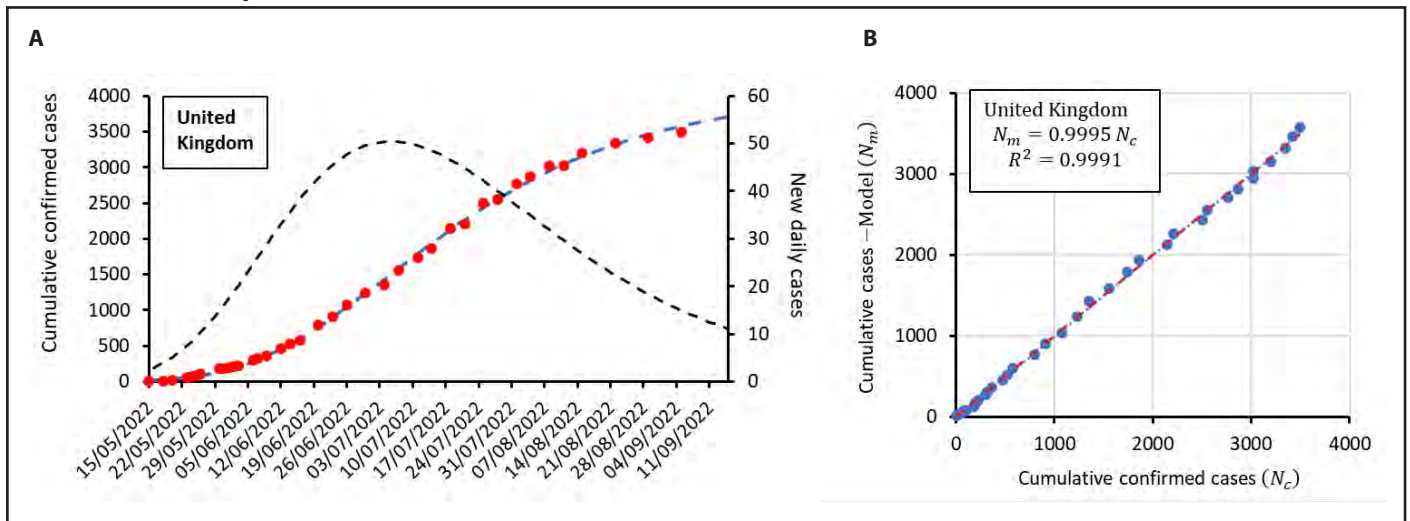


Table 1. Parameters of the Gompertz model and coefficient R^2 corresponding to countries that have reached 1000 diagnoses of MPX on 31st August 2022.

	a (days⁻¹)	K (individuals)	R^2
Brazil	0.0344	9741	0.999
Canada	0.0253	1899	0.997
France	0.0296	5316	0.994
Germany	0.0444	3789	0.999
Netherlands	0.0430	1292	0.998
Peru	0.0325	3953	0.998
Spain	0.0377	7944	0.998
UK	0.0340	4038	0.999
USA	0.0311	39937	0.998

Table 1 shows the parameters obtained when adjusting the Gompertz equation to the empirical data of each country. As expected, the parameters that describe the curves in each country are different. They grow at different specific rates and the magnitudes of the epidemic reach different maximum values. This raises the challenge of understanding what causes these differences.

We also focus on the growth dynamics when the case count raised from 100 to 1000 cases (Figure 4) in each of the nine countries under study. In Figure 4 we set the origin of time to the point where the case count crossed 100 cases. We note that the countries with the fastest growth were the United States and Brazil, which are also the biggest countries, but this relationship

between size and speed is not generalisable. In fact, the case count is not large enough to consider that countries are homogeneous. Quite the opposite, the epidemics are concentrated in a few cities and their geographical scope is not large nor widespread among the population. The behaviour of the epidemics probably depends more on the number of cities where there have been epidemic outbreaks than on the size of the country or its total population.

To evaluate the hypothesis that the behaviour depends spatially on the number of epidemic outbreaks is at least feasible, we have represented the same evolution from 100 to 1000 cases by means of simulations using the Gompertz model (Figure 5). In the first simulation we have represented the growth from 100 to 1000 cases with the typical parameters that fit Canadian data ($a = 0.025 \text{ days}^{-1}$ and $K = 1900 \text{ individuals}$). We then consider a country with two independent growths from 50 to 500 cases each, using the same parameters for the Gompertz model, and represent their joint evolution. The same has been done with 3 and more epidemic outbreaks, always satisfying that the total number of initial infections is 100 (i.e., 1 outbreak with 100 initial cases, 2 outbreaks with 50 initial cases, 3 outbreaks with 33 initial cases, 4 outbreaks with 25 initial cases, and so on). The similarity between the behaviour observed in the reported data and the behaviour of the jointed Gompertz models indicates that it is plausible that a determining factor in the parameters obtained for each country is the number of outbreaks they have had, which can be related with the number of affected cities.

Figure 3. Evolution of the data of cases registered in the 9 countries that have exceeded 1000 diagnoses of MPX by the end of August 2022 (A, B, C) and worldwide (D). The countries are ordered according to the date on which they reached 100 cases, from top to bottom and alphabetically (A), (B), (C). Red dots: cumulative confirmed cases of MPX. Dashed blue line: number of accumulated cases according to the Gompertz Model. Dashed black line: number of new cases per day according to the Gompertz Model.

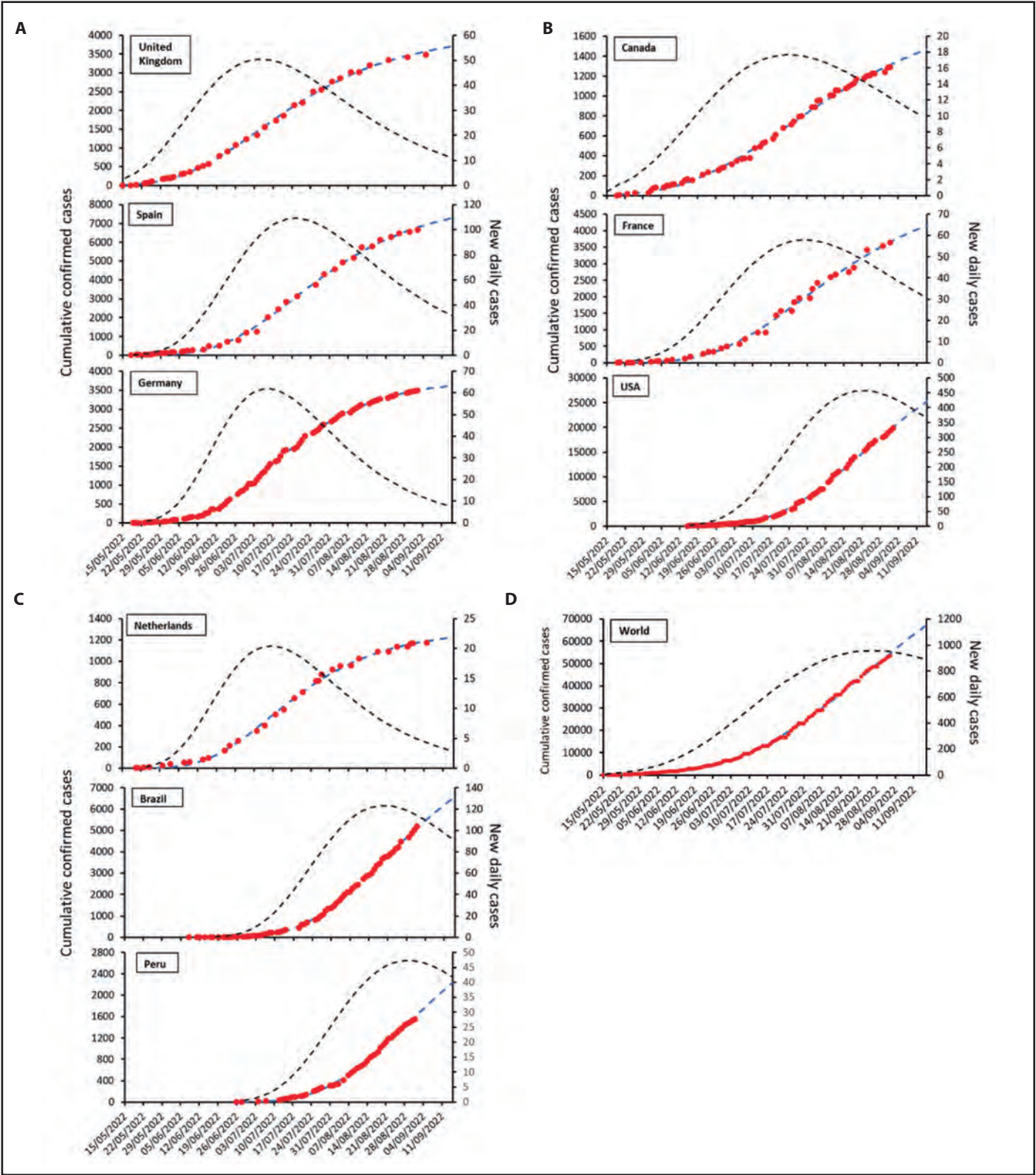


Figure 4. Evolution of the growth from 100 to 1000 cases of MPX in each of the studied countries.

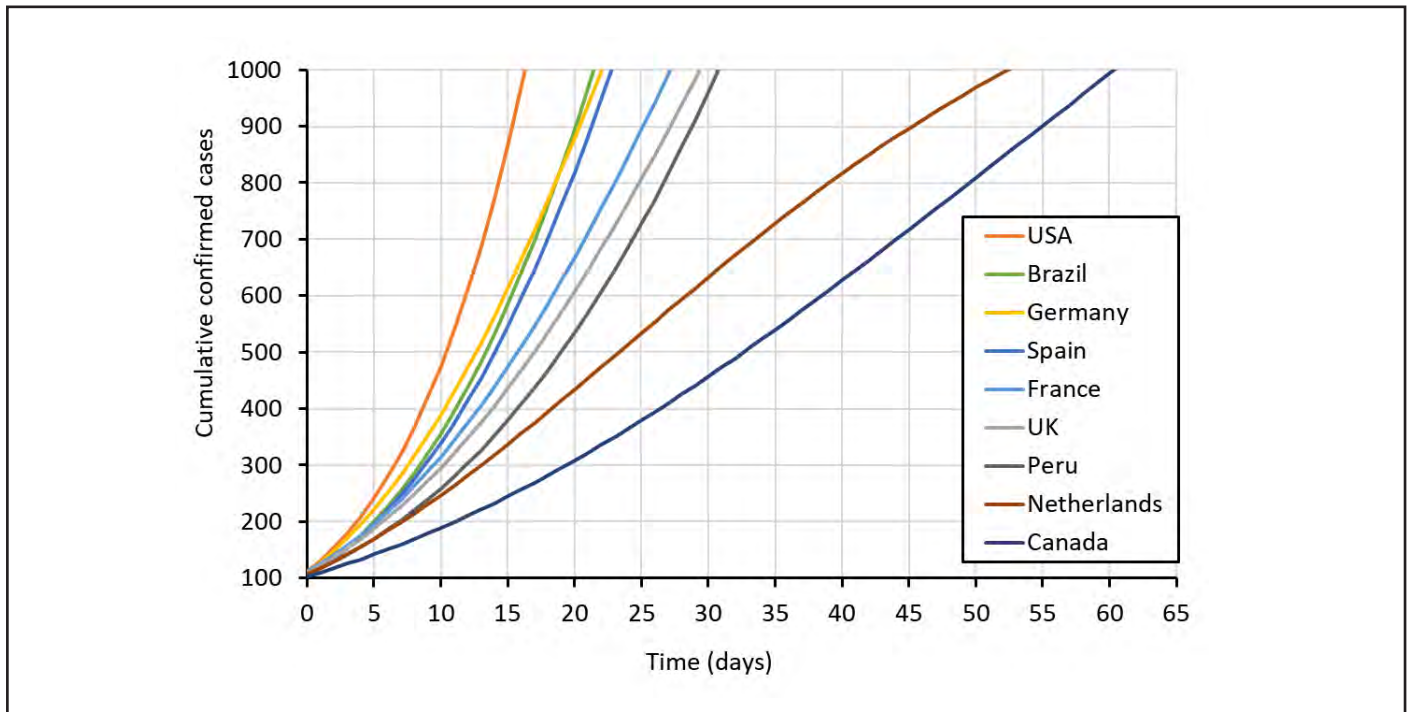
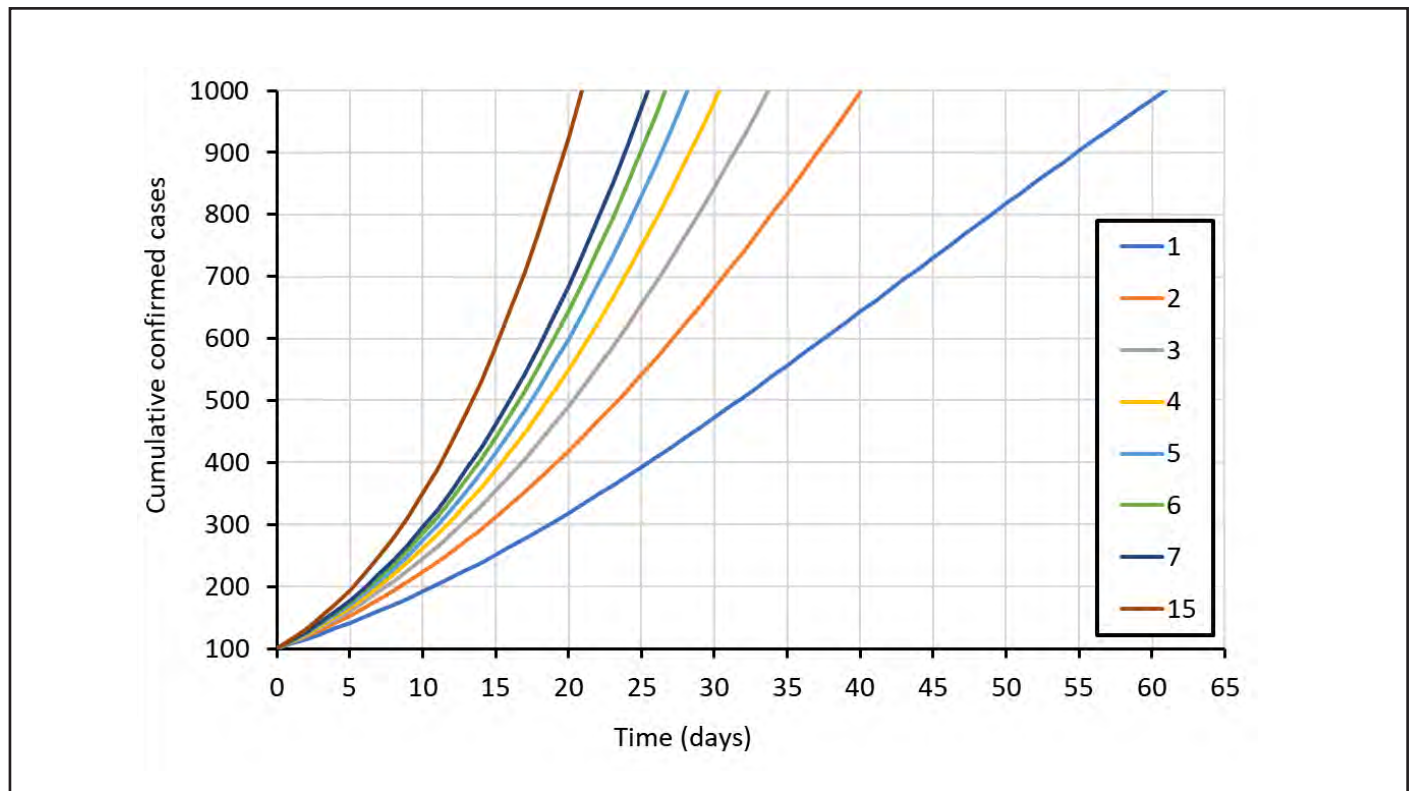


Figure 5. Simulations of the growth of infections performed with Gompertz functions for different numbers of independent outbreaks (N) in different countries. The legend in the image indicates the number of simultaneous outbreaks in the same country. We consider that all countries have the same initial number of cases n_0 , so the initial number of cases of each independent outbreak is n_0/N .



Discussion

After the worst stages of COVID-19, the rapid progress of monkeypox caused concern. However, it quickly became clear that the ability of this disease to spread was not comparable to COVID-19. We have found that the evolution of the number of cumulative cases until the end of August in all countries with more than 1,000 cases is very well described by the Gompertz model. This model is characterised by an exponential decrease in the propagation velocity over time. We therefore confirm that the limited number of accessible susceptible people and the preventive measures (behaviour, vaccination) have made it possible to control the spread of the disease. It is also noted that in all cases the maximum number of cases expected in each country is not large, between 1,300 and 40,000 cases.

Given that the collection of data presents many temporal irregularities, the model allows for estimating the order of magnitude of the number of new cases per day in each country. Both the processed data and the fitted model show that, at the end of the study period, in most of the studied countries the situation was already improving or was expected to do so in the upcoming weeks. The first countries to report cases had the highest number of daily cases in early July (UK) or mid-July (Spain). Globally, the maximum number of daily cases was reached at the end of August.

Currently, one month after the period analysed, at the beginning of October, the behaviour is still the same. All the countries studied continue to improve. In Peru, the improvement is slower than what had been observed. Besides, last month two new countries have reached the threshold of 1,000 cumulative cases, Colombia and Mexico.

It is of special interest that the initial dynamics observed in the different countries are diverse. Gompertz simulations allow for a possible interpretation where these different dynamics are compatible with a different number of independent outbreaks with limited geographical scope. If this was the case, the number of independent outbreaks could be more informative than the incidence. In some cases, we could identify specific events that gave rise to these local outbreaks such as mass gatherings.

The fact that the Gompertz model correctly describes independent outbreaks is of real interest. The sum of independent Gompertz growths can help us to understand the behaviour observed in this or other infectious diseases. In the monkeypox epidemic, most countries can be interpreted as quasi-synchronous independent outbreaks. In some cases, the appearance of a new outbreak at a certain moment can explain the variations in behaviour observed, as in the case of Peru at present.

The concept of reproductive number R_t depends significantly on the duration of the incubation phase of the disease,

the duration of this phase for monkeypox is between 6 and 13 days. Therefore, we cannot speak rigorously about the value of R_t due to this variability. However, calculating its value when the countries initially have reached 100 cumulative cases, using a latency phase of 7 days, the average R_t calculated is 2.4.

The analysis conducted indicates that the monkeypox epidemic, that is currently affecting a large number of countries, can be hopefully brought under control in the coming months. We must try to understand the factors that have made the spread of the epidemic possible. Our analysis suggest that relatively isolated clusters drive the dynamics. This seems important in order to control its spread not only in countries with robust public health systems that allow to track these local episodes but also in countries with low human development index (HDI) where it may be more difficult to do so.

Bibliography

1. Monkeypox [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
2. Edouard Mathieu, Fiona Spooner, Saloni Dattani, Hannah Ritchie and Max Roser (2022) - "Monkeypox". Published online at OurWorldIn-Data.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/monkeypox>' (Online Resource)
3. 2022 Monkeypox Outbreak Global Map | Monkeypox | Poxvirus | CDC [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
4. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Oct 10];82(9):957–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01742-y>
5. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet* [Internet]. 2022 Aug 27 [cited 2022 Oct 13];400(10353):661–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673622014362/fulltext>
6. Català A, Clavo-Escribano P, Riera-Monroig J, Martín-Ezquerro G, Fernandez-Gonzalez P, Revelles-Peñas L, et al. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917191/>
7. Viruela del mono | Comunidad de Madrid [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/viruela-mono>
8. Shao Q, Jia M, Tang Z. Application of an improved individual contact SEIR model in the influenza spread simulations inside terminal. *Adv Mater Res*. 2013;663:238–44.
9. Dukic V, Lopes HF, Polson NG. Tracking epidemics with Google Flu trends data and a state-space SEIR model. *J Am Stat Assoc*. 2012;107(500):1410–26.

10. Kuniya T. Prediction of the epidemic peak of coronavirus disease in Japan, 2020. *J Clin Med*. 2020;9(3):1–7.
11. Català M, Alonso S, Alvarez-Lacalle E, López D, Cardona PJ, Prats C. Empirical model for short-time prediction of COVID-19 spreading. *PLOS Comput Biol* [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2021 Dec 29];16(12):e1008431. Available from: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1008431>
12. Peter OJ, Kumar S, Kumari N, Festus , Oguntolu A, Oshinubi K, *et al*. Transmission dynamics of Monkeypox virus: a mathematical modelling approach. *Model Earth Syst Environ* [Internet]. 2022;8:3423–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40808-021-01313-2>
13. Lasisi NO, Akinwande NI, Oguntolu FA. Development and exploration of a mathematical model for transmission of monkey-pox disease in humans. *Math Model Eng* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2022 Sep 28];6(1):23–33. Available from: <https://www.extrica.com/article/21234>
14. Khan A, SabbarY, Din A, Khan A, SabbarY, Din A. Stochastic modeling of the Monkeypox 2022 epidemic with cross-infection hypothesis in a highly disturbed environment. *Math Biosci Eng* 2022 1213560 [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 28];19(12):13560–81. Available from: <http://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/mbe.2022633>
15. Gompertz B. XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. In a letter to Francis Baily, Esq. FRS &c. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 1825;(115):513–83.
16. Vaghi C, Rodallec A, Fanciullino R, Ciccolini J, Mochel JP, Mastri M, *et al*. Population modeling of tumor growth curves and the reduced Gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLOS Comput Biol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 10];16(2):e1007178. Available from: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1007178>
17. Kucharavy D, De Guio R. Application of Logistic Growth Curve. *Procedia Eng*. 2015 Jan 1;131:280–90.
18. Delgado-Aguilar M, Valverde-Som L, Cuadros-Rodríguez L. Solver, an Excel application to solve the difficulty in applying different univariate linear regression methods. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* [Internet]. 2018 July 15 [cited 2022 Sep 28]; 178:39-46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.04.018>

Retraso diagnóstico y factores asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar en una zona fronteriza de Chile

Katina Latorre¹, Olivia Horna-Campos², Rodrigo Villegas³, Gabriel Cavada², Miguel Martín-Mateo⁴

¹Departamento de Tecnología Médica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Tarapacá, Arica, Chile. ²Escuela de Salud Pública "Dr. Salvador Allende". Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile. ³Unidad de Bioestadística, Escuela de Salud Pública "Dr. Salvador Allende". Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile. ⁴Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. Spain.

Resumen

Fundamentos: El retraso diagnóstico/inicio de tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar (TBP) se asocia a mayor transmisión comunitaria y letalidad. Este estudio evaluó el tiempo de demora y los factores asociados con el diagnóstico/tratamiento de la TB en adultos de los Centros de Salud municipal en Arica, Chile.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva de 81 pacientes con TBP (baciloscopia y/o cultivo positivo) atendidos en el periodo 01.01.2014 y 31.12.2015. Los datos se recopilaban mediante encuesta "vis a vis" y revisión de registros. Para evaluar el efecto de las variables predictoras en los días de retraso se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Tarapacá.

Resultados: La mediana en días de retraso total fue 59 (IQR 33-95), la mediana atribuida al paciente fue de 21 (IQR 8-66) y la mediana atribuida a los servicios de salud fue 10 (IQR 3-36). Los factores relacionados con el retraso paciente fueron la educación, contacto TB y fumar. Se asociaron con el retraso del servicio de salud el ser mujer, el consumo de alcohol y drogas, realizar más de una consulta y la ocupación. La educación se asoció a retraso total.

Conclusiones: Es importante concientizar sobre el estudio de contactos, los signos y síntomas de la TB y la búsqueda temprana de atención, así como fortalecer la capacidad del proveedor de la atención para aumentar la sospecha de identificación de casos, abordar los prejuicios y estigmas de la enfermedad.

Palabras clave:

Tuberculosis.
Retraso diagnóstico.
Retraso paciente.
Retraso servicios de salud.
Factores asociados

Delayed diagnosis and associated factors in patients with pulmonary tuberculosis in a border Xilean area

Summary

Introduction: Delayed diagnosis/initiation of treatment of TBP is associated with increased community transmission and lethality. This study evaluated the delay time and factors associated with TB diagnosis/treatment in adults in municipal health centers in Arica, Chile.

Material and methods: Retrospective cohort of 81 patients with TBP (smear and/or culture positive) seen in the period 01.01.2014 and 31.12.2015. Data were collected by vis a vis survey and record review. Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of predictor variables on delay days. The project was approved by the ethics committee of the Universidad de Tarapacá.

Results: The median of days of total delay was 59 (IQR 33-95), the median attributed to the patient was 21 (IQR 8-66) and the median attributed to the health services was 10 (IQR 3-36). Factors associated with patient delay were education, TB contact, and smoking. Being female, alcohol and drug use, more than one visit, and occupation were associated with health service delay. Education was associated with total delay.

Conclusions: It is important to raise awareness of contact tracing, signs and symptoms of TB and early care seeking, as well as strengthen care provider capacity to increase case identification suspicion, address disease bias and stigma.

Key words:

Tuberculosis. Patient delay.
Health care system
delay. Risk factors.

Introducción

La Tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo, pese a los progresos y a la existencia de programas que garantizan el diagnóstico y el tratamiento gratuito, es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa después del VIH y se estima que cada año ocurren 10 millones de casos nuevos y 1,2 millones de muertes¹.

Cada año un paciente con Tuberculosis Pulmonar (TBP) bacilífera puede infectar entre 10-20 personas, de ellos un 10% llegarán a desarrollar la enfermedad, 5% en los primeros dos años después del contagio y el otro 5% a lo largo de su vida². La lucha contra la TB es el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y correcto de los casos, en especial de la TBP. Las personas que presentan signos y síntomas de TB deberían acudir a un centro médico para consultar y realizarse el diagnóstico, y en el caso de resultar positivo, deberían iniciar tratamiento^{2,3}. Lamentablemente, este proceso puede ser interrumpido por un retraso en la decisión de visitar un médico, la falta de sospecha del personal sanitario y la disponibilidad de métodos diagnóstico⁴. Mientras mayor es el tiempo de retraso diagnóstico en TB se traduce en aumento de complicaciones, elevada letalidad, mayor carga bacilar en esputo y transmisión comunitaria^{5,6}. Además, de los costos asociados al paciente, familia y sistema de salud^{2,7}.

Chile es un país de baja prevalencia con una tasa anual de 15,2 casos por 100 mil habitantes y una letalidad del 11,1% que triplica lo esperado por el programa⁵. Su distribución es heterogénea, siendo las primeras regiones del norte las de mayor tasa con más de 30 casos por 100 mil hab.⁵. Internacionalmente se considera retraso total diagnóstico (RT) al realizado cuatro semanas después de la aparición de síntomas clínicos⁸ y se ha atribuido al paciente (RP) y a los sistemas de salud (RSS)⁹. Existen múltiples estudios de retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, que muestran diversos resultados incluidos factores asociados^{4,10-13}, sin embargo; no existen publicaciones en cuanto a la oportunidad del diagnóstico/inicio de tratamiento en pacientes con TB en nuestro entorno cercano ni en nuestro país, condiciones importantes que influyen en el pronóstico y diseminación de la enfermedad^{4,14}.

El objetivo de este estudio es estimar la mediana en días de retraso diagnóstico/inicio del tratamiento y sus factores asociados en los pacientes con TBP, atendidos en los servicios municipales de salud de Arica, Chile 2014-2015.

Material y método

Diseño y sujetos del estudio

Cohorte retrospectiva, realizado en Arica, región fronteriza de Chile, que limita por el norte con Perú y al este con Bolivia¹⁶. La

muestra estuvo conformada por pacientes con TBP, confirmada mediante baciloscopía y/o cultivo, con edad igual o mayor a 18 años, que se atendieron en los centros de Salud Familiar municipal (CESFAM) entre el 2014 y el 2015 y que aceptaron participar voluntariamente, previa información y firma del consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes MDR, pacientes trasladados y con fichas extraviadas.

Recopilación de datos

Todos los participantes respondieron una encuesta estructurada, que recogió datos socio-demográficos y antecedentes de salud y enfermedad de TB. Además, se revisó la ficha clínica y libro de registro de pacientes con TBP para verificar las fechas. La encuesta tuvo una duración promedio de 10-15 minutos y se realizó durante el tiempo que el paciente tomaba su tratamiento supervisado en los centros de salud.

Variables

Se consideró retraso total (RT); tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico/inicio del tratamiento. Retraso atribuido al paciente (RP); al tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la primera consulta médica y desde la primera consulta hasta el diagnóstico/inicio del tratamiento se consideró retraso atribuido a los servicios de salud (RSS). Las variables de confusión fueron la edad, sexo, escolaridad, previsión de salud, antecedentes de salud y de TB, entre otros. La previsión pública de salud en Chile (FONASA) se clasifica en cuatro categorías A, B, C y D en función con el nivel de ingresos, donde la letra A representa menor ingreso y la D mayor ingreso y posibilidad de elección para la atención. El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Tarapacá.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como medidas de tendencia central (media, mediana y rango intercuartílico (RIQ) del RT, RP y RSS. El tiempo de demora se categorizó en más de 30 días como límite para el RT según lo recomendado por la OMS y el valor de mediana como límite para el RP y el RSS. Un primer análisis consideró la comparación de las medianas de retraso a través curvas de sobrevida. Se determinó la existencia de diferencias entre las curvas mediante la prueba de Log Rank. Posteriormente, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de las variables predictoras en los días de retraso. Se ingresaron al modelo las variables que mostraron un valor $p \leq 0,25$, el supuesto de riesgos proporcionales se comprobó

mediante métodos gráficos. Se consideró asociaciones estadísticas significativas un $p \leq 0,05$. El paquete estadístico utilizado en los análisis fue Stata 14.0.

Resultados

Se estudió el retraso en 81 pacientes. El 63% (n=51) eran hombres, el 44,4% (n=36) tenían entre 18 a 44 años, el 53,1%

(n=43) tenía educación media completa o superior y el 59,3% (n=48) tenían previsión de salud (Fonasa A). El 18,5% (n=15) fueron extranjeros, el 45,7% (n=37) tiene pertenencia indígena y el 35,8% (29) habían tenido contacto con algún caso de TB. El resto de variables descriptivas y las diferencias de medianas para cada una de las variables se presentan en la Tabla 1.

La mediana en días entre los primeros síntomas y el inicio de tratamiento de TB (RT) fue 59 días (IQR 33-95), entre la aparición

Tabla 1. Medianas en días de retraso atribuido al paciente, atribuido al servicio de salud y total.

Variable	N (%)	Retraso paciente		Retraso servicio de salud		Retraso total	
		Mediana (IC95%)	valor p	Mediana (IC95%)	valor p	Mediana (IC95%)	valor p
Variables sociodemográficas							
Sexo							
Hombre	51(63.00)	61(31-93)	0,560	18(9-46)	0,642	68(62-84)	0,683
Mujer	30(37.00)	66(32-251)		20(10-31)		60(39-178)	
Edad							
<45	36(44.40)	61(30-132)	0,320	14(6-37)	0,671	75(59-135)	0,152
45 y más	45(55.60)	61(31-89)		28(12-42)		63(46-83)	
Educación							
Media incompleta o menos	38(46.90)	77(44-131)	0,091	12(5-31)	0,142	68(60-105)	0,220
Media completa o Superior	43(53.10)	36(28-77)		27(14-55)		66(43-90)	
Previsión de salud FONASA A							
No	33(40.74)	61(32-123)	0,706	27(11-55)	0,557	64(46-99)	0,552
Si	48(59.26)	66(31-93)		14(6-36)		68(50-91)	
Trabajo							
No	24(16.05)	93(21-343)	0,607	6(2-11)	0,127	135(37-352)	0,485
Si	57(62.96)	45(30-89)		24(14-37)		64(46-80)	
Pertenencia indígena							
No	44(54.32)	66(36-93)	0,767	17(6-49)	0,794	74(62-95)	0,997
Si	37(45.68)	45(28-155)		20(11-36)		63(40-90)	
Extranjero							
No	66(81.48)	61(32-92)	0,455	19(10-31)	0,721	68(60-90)	0,399
Si	15(18.52)	45(21-343)		27(3-49)		59(36-352)	
Vive solo							
No	69(85.19)	53(32-89)	0,526	20(11-31)	0,845	65(50-84)	0,895
Si	12(14.81)	93(33-)		12(3-)		74(36-105)	
Características clínicas y epidemiológicas							
Comorbilidad							
No	44(54.32)	61(33-92)	0,799	19(11-49)	0,231	70(63-91)	0,595
Si	37(45.68)	61(29-123)		24(8-36)		62(45-90)	
Contacto TB							
No	52(64.20)	41(31-77)	0,181	27(6-63)	0,584	64(47-84)	0,291
Si	29(35.80)	92(25-251)		18(10-31)		70(46-166)	
Baciloscopia positiva							
No	12(14.81)	41(21-372)	0,486	3(2-42)	0,053	62(33-99)	0,687
Si	69(85.19)	61(32-93)		24(12-37)		68(60-84)	
Sangre							
No	67(82.72)	66(33-93)	0,610	24(10-37)	0,877	70(60-91)	0,392
Si	14(17.28)	45(11-155)		14(3-)		59(33-84)	
Falta apetito							
No	35(43.21)	53(30-77)	0,109	12(6-51)	0,609	75(60-111)	0,960
Si	46(56.79)	66(33-132)		27(12-37)		63(45-90)	
Sudor							
No	33(40.74)	44(30-156)	0,627	18(5-46)	0,670	82(44-178)	0,127
Si	48(59.26)	66(31-93)		20(11-36)		64(59-75)	
Pierde peso							
No	23(28.40)	53(21-156)	0,473	24(6-63)	0,232	84(60-186)	0,058
Si	58(71.60)	61(31-92)		19(11-36)		64(46-80)	

(continúa)

Tabla 1. Medianas en días de retraso atribuido al paciente, atribuido al servicio de salud y total. (continuación)

Variable	N (%)	Retraso paciente		Retraso servicio de salud		Retraso total	
		Mediana (IC95%)	valor p	Mediana (IC95%)	valor p	Mediana (IC95%)	valor p
Astenia							
No	22(27.16)	61(25-156)	0,770	30(3-143)	0,203	66(34-163)	0,921
Si	59(72.84)	61(33-93)		19(11-31)		68(59-83)	
Fiebre							
No	41(50.62)	61(31-77)	0,077	19(5-42)	0,878	65(45-91)	0,725
Si	40(49.38)	77(31-155)		20(11-36)		68(46-95)	
Dolor de pecho							
No	44(54.32)	72(32-123)	0,320	27(10-49)	0,358	84(64-111)	0,040
Si	37(45.68)	45(30-77)		17(6-31)		59(39-68)	
Tos							
No	12(14.81)	32(11-41)	0,043	11(2-)	0,368	44(33-268)	0,976
Si	69(85.19)	72(44-93)		20(12-31)		68(62-83)	
VIH							
No	76(93.83)	61(33-89)	0,306	19(11-31)	0,552	66(59-83)	0,544
Si	5(6.17)	359 .		28(8-)		82(46-)	
Diabetes II							
No	66(81.48)	72(41-93)	0,025	19(11-36)	0,919	74(63-95)	0,018
Si	15(18.52)	31(23-44)		27(5-)		43(37-68)	
Automedicación							
No	75(92.59)	61(36-93)	0,185	18(11-31)	0,696	66(60-83)	0,652
Si	6(7.41)	30(23.		55(3-)		90(33-)	
Tratamiento antibiótico							
No	63(77.78)	61(32-92)	0,702	17(6-29)	0,080	64(46-90)	0,978
Si	18(22.22)	53(29-155)		51(12-74)		68(43-99)	
Mas de 1 consulta							
No	42(51.85)	61(31-89)	0,360	5(3-30)	0,001	70(50-91)	0,947
Si	39(48.15)	53(30-251)		29(17-63)		65(43-99)	
Fuma							
No	52(64.20)	44(29-77)	0,134	28(14-42)	0,116	63(45-80)	0,281
Si	29(35.80)	89(41-156)		6(3-30)		82(63-135)	
Consume alcohol							
No	61(75.31)	61(32-92)	0,402	28(14-42)	0,022	64(47-83)	0,482
Si	20(24.69)	61(31-131)		6(2-27)		82(40-135)	
Consume drogas							
No	63(77.78)	66(33-92)	0,787	27(14-37)	0,216	68(50-83)	0,833
Si	18(22.22)	53(30-131)		6(3-46)		65(37-135)	

Tabla 2. Medianas en días de retraso diagnóstico e inicio de tratamiento de tuberculosis.

Tipo de retraso	N	Mediana	Media	Min-máx	IRQ	SD
Retraso total	81	59	102,02	6-748	33-95	141,05
Retraso paciente	81	21	70,59	1-746	8-66	133,22
Retraso servicio salud	81	10	31,43	1-519	3-36	67,22

de los síntomas y la primera consulta (RP) fue de 21 (IQR 8-66) y entre la primera consulta y el inicio de tratamiento (RSS) fue de 10 (IQR 3-36) (Tabla 2).

En el análisis univariado, se estimaron los cocientes de riesgo (HR) crudos de las variables asociadas con el retraso. Las variables que presentaron mayor asociación con el RP fueron diabetes ($p=0,03$), tos ($p=0,05$), fiebre ($p=0,08$) y educación media completa o superior ($p=0,09$). Relacionadas con el retraso atribuido

a los servicios de salud fueron el consumo de alcohol ($p=0,03$), tos ($p=0,05$), Bk positivo ($p=0,06$), tratamiento antibiótico ($p=0,09$) y más de una consulta ($p=0,00$). Asociadas con el retraso total fueron diabetes ($p=0,02$), dolor de pecho ($p=0,04$) y pérdida de peso ($p=0,06$) (Tabla 3).

Los cocientes de riesgo ajustados (HR) que mostraron asociación estadísticamente significativa con RP fueron educación ($p=0,001$), contacto TB ($p=0,02$) y fuma ($p=0,05$); se asociaron

con retraso atribuido RSS sexo ($p=0,01$), alcohol ($p=0,00$), droga ($p=0,04$), más de una consulta ($p=0,02$) y con el RT fue la edu-

cación media completa o superior ($p=0,05$) y dolor de pecho ($p=0,05$) (Tabla 4).

Tabla 3. Estimación de riesgo de retraso atribuido al paciente, servicio de salud y retraso total según modelo univariado de Cox.

Variables	Retraso paciente		Retraso servicios de salud		Retraso total	
	HR (IC95%)	valor p	HR (IC95%)	valor p	HR (IC95%)	valor p
Características sociodemográficas						
Sexo						
Mujer	0,83(0,43-1,57)	0,562	1,15(0,63-2,05)	0,650	0,89(0,51-1,55)	0,684
Edad						
45 más	1,36(0,73-2,49)	0,324	0,89(0,52-1,52)	0,677	1,45(0,86-2,42)	0,156
Educación						
Media completa o superior	1,68(0,90-3,11)	0,098	0,68(0,39-1,15)	0,153	1,37(0,82-2,30)	0,225
Fonasa A						
Si	0,89(0,47-1,65)	0,709	1,17(0,68-2,01)	0,564	0,86(0,51-1,43)	0,555
Pertenencia indígena						
Si	0,91(0,49-1,68)	0,769	1,07(0,62-1,83)	0,797	0,99(0,60-1,65)	0,997
Extranjero						
Si	0,75(0,34-1,63)	0,461	0,88(0,42-1,80)	0,727	0,76(0,39-1,45)	0,402
Ocupación						
Manual	1,44(0,68-3,02)	0,336	0,61(0,37-1,21)	0,161	1,49(0,75-2,93)	0,249
No- remunerado	1,43(0,53-3,86)	0,478	0,39(0,15-1,02)	0,055	1,51(0,64-3,53)	0,338
Vive solo						
Si	0,74(0,28-1,89)	0,532	1,08(0,50-2,28)	0,848	1,05(0,51-2,14)	0,895
Características clínicas y epidemiológicas						
Presencia de tos						
Si	0,43(0,18-1,00)	0,052	1,44(0,63-3,26)	0,379	0,99(0,48-2,01)	0,976
Sangre en el esputo						
Si	1,24(0,54-2,80)	0,614	0,94(0,44-2,00)	0,880	1,35(0,67-2,66)	0,396
Pérdida de apetito						
Si	0,61(0,32-1,13)	0,116	1,15(0,66-2,00)	0,617	0,99(0,59-1,64)	0,960
Sudoración nocturna						
Si	1,16(0,63-2,13)	0,631	1,13(0,64-1,96)	0,676	1,49(0,88-2,51)	0,131
Pérdida de peso						
Si	1,29(0,63-2,66)	0,478	1,45(0,77-2,69)	0,243	1,76(0,97-3,18)	0,062
Astenia						
Si	0,90(0,45-1,80)	0,773	1,52(0,78-2,92)	0,215	1,03(0,59-1,78)	0,922
Fiebre						
Si	0,57(0,29-1,07)	0,083	0,96(0,56-1,64)	0,880	0,91(0,55-1,51)	0,726
Dolor de pecho						
Si	1,36(0,73-2,52)	0,327	1,29(0,73-2,25)	0,370	1,70(1,01-2,85)	0,043
Baciloscopia positiva						
Si	1,32(0,59-2,91)	0,491	0,52(0,25-1,03)	0,063	1,15(0,57-2,29)	0,689
Contacto TB						
Si	0,65(0,34-1,23)	0,188	1,16(0,67-2,01)	0,592	0,7(0,44-1,27)	0,294
VIH						
Si	0,37(0,05-2,73)	0,328	0,74(0,26-2,06)	0,559	0,73(0,26-2,02)	0,548
Diabetes						
Si	2,53(1,08-5,91)	0,033	0,97(0,48-1,92)	0,921	2,21(1,12-4,34)	0,022
Comorbilidad						
Si	1,08(0,59-1,97)	0,800	1,3(0,80-2,35)	0,243	1,146(0,69-1,90)	0,597
Automedicación						
Si	1,88(0,72-4,89)	0,198	0,82(0,29-2,27)	0,702	1,24(0,49-3,11)	0,654
Tratamiento antibiótico						
Si	0,85(0,37-1,93)	0,704	0,57(0,29-1,09)	0,090	1,01(0,56-1,81)	0,978
Más de una consulta						
Si	0,74(0,39-1,41)	0,366	0,42(0,24-0,72)	0,002	0,98(0,59-1,62)	0,947
Fuma						
Si	0,63(0,33-1,16)	0,141	1,53(0,88-2,65)	0,127	0,75(0,44-1,27)	0,285
Consumo de alcohol						
Si	0,7(0,93-1,46)	0,408	1,89(1,07-3,34)	0,027	0,82(0,46-1,44)	0,485
Consumo de drogas						
Si	1,09(0,55-2,14)	0,789	1,46(0,79-2,68)	0,228	1,07(0,58-1,94)	0,834

Tabla 4. Estimación de riesgo de retraso atribuido al paciente, servicio de salud y retraso total según modelo multivariado de Cox.

Variable	Retraso paciente		Retraso servicios de salud		Retraso total	
	HR (IC95%)	valor p	IC95%	valor p	HR (IC95%)	valor p
Características sociodemográficas						
Sexo						
Mujer	0,86(0,331-2,24)	0,760	4,14(1,70-10,06)	0,002	0,57(0,28-1,12)	0,106
Edad						
45 y más	1,76(0,85-3,63)	0,128	0,84(0,43-1,59)	0,590	1,59(0,83-3,01)	0,158
Educación						
Media comp o superior	4,63(1,83-11,70)	0,001	0,76(0,39-1,47)	0,423	1,79(1,01-3,18)	0,044
Ocupación						
Manual			0,29(0,12-0,67)	0,004	1,40(0,61-3,18)	0,422
No remunerado			0,20(0,06-0,67)	0,009	1,52(0,51-4,42)	0,447
Contacto TB	0,23(0,07-0,74)	0,015				
Características clínicas y epidemiológicas						
Baciloscopia positiva			0,51(0,21-1,19)	0,119		
Falta de apetito	0,48(0,22-1,05)	0,068				
Fiebre	1,02(0,45-2,28)	0,953				
Tos	1,05(0,36-3,00)	0,924				
Sudoración nocturna					1,10(0,57-2,12)	0,766
Pérdida de peso			1,25(0,54-2,87)	0,596	1,36(0,65-2,81)	0,409
Astenia			2,39(0,88-6,49)	0,086		
Tratamiento ATB			0,78(0,33-1,79)	0,551		
Diabetes II	2,52(0,82-7,69)	0,104				
Comorbilidad			0,94(0,46-1,89)	0,862		
Más de una consulta			0,33(0,14-0,71)	0,005		
Fuma	0,41(0,16-1,01)	0,054	2,12(0,82-0,45)	0,118		
Consumo de alcohol			7,67(2,47-23,79)	0,001		
Consumo de droga			0,15(0,03-0,60)	0,008		

Las variables ingresadas en cada uno de los modelos son aquellas que mostraron un $p < 0,25$.

Discusión

El diagnóstico temprano es un pilar de la “End TB Strategy”, por su impacto en la morbilidad y mortalidad por TB¹⁷. Nuestros resultados muestran que el 44,4% (IC95%: 33,8-55,6) de los enfermos sufrió un retraso diagnóstico superior a 60 días cuando lo recomendado es de 30 días^{2,4,15}.

Al comparar la mediana de RP con otros estudios, se encontraron resultados bastante heterogéneos, algunos reportaron medianas de 30 y 36 días^{11,16}, en cambio otro reportó 14 días¹². Lo mismo se pudo observar al comparar la mediana de RSS, es casi el doble comparando con otros estudios^{13,17} y menor si lo comparamos con un estudio francés donde fue 25 días⁷. Finalmente al comparar la mediana de RT pudimos determinar, que algunos estudios duplican lo encontrado en este estudio^{11,18,19}.

Cabe señalar que las estructuras poblacionales y sistemas sanitarios donde se realizaron dichos estudios son distintos a Chile.

Algunos expertos han sugerido que la demora en el diagnóstico de TB podría utilizarse como un indicador clave del desempeño del programa²⁰. En este sentido, el desempeño del Programa Nacional de Tuberculosis en Chile (PNT), parecería no ser muy óptimo similar a otros programas en otros países⁷, dado que no se estaría cumpliendo con el objetivo de prevención y control de la enfermedad que es diagnosticar y tratar de manera oportuna a los casos infecciosos. En Chile se refleja en el aumento de la tasa de incidencia desde el 2015²¹.

Más de la mitad de los casos pertenecía al tramo A de FONASA, el cual congrega a las personas carentes de recursos²². En este estudio también se evidenció que un 61,4% de las personas con TB que trabajan son informales por lo que carecen de condicio-

nes de empleo; ambas situaciones corroboran la vulnerabilidad social en la que se encuentran limitando el acceso a los servicios de salud¹⁰.

El 11,1% consultó en Tacna, Perú y de ellos seis fueron diagnosticados con TB, esta situación no es extraña dado que la distancia entre Arica y Tacna es de 60 Km, además ambas ciudades comparten historia y una relación ancestral²³ lo que ha permitido un tránsito comercial, laboral y de salud permanente, que al año los movimientos fronterizos se multiplican por 30 veces la población de Arica, llegando a seis millones al año²⁴. Además la existencia de convenios con ORAS-CONHU (Organismo Andino de Salud) entre los tres países vecinos (Perú, Bolivia y Chile) ha permitido un intercambio de información y actualización sobre ciertas enfermedades endémicas y TB²⁵.

En este estudio se observó que, las personas con TBP BK positivo tienen una mediana de retraso mayor respecto a los casos BK negativo, este hallazgo es contrario a lo descrito, que señalan que los casos BK negativo tienen mayor probabilidad de retraso diagnóstico^{8,26}. En Chile, el principal método de diagnóstico todavía sigue siendo la baciloscopia²⁷, este podría ser el factor que posiblemente dio lugar a retrasos más prolongados, debido a que frente a un BK negativo la conducta médica es distinta. También este retraso puede estar relacionados con el estigma²⁸, acudir a médicos tradicionales y particulares que podrían retrasar el proceso de atención^{10,18}. Cabe señalar que hubo pocos casos de TBP BK negativo, lo que podría también haber influenciado en el resultado.

Nuestros resultados, no mostraron asociación entre VIH y retraso, similar a otro estudio²⁹, a pesar de que se sabe, que el VIH retrasa el diagnóstico de TB, debido a su forma de presentación clínica atípica e inespecífica. Sí, se observó diferencia significativa entre diabetes y la mediana de RP y RT, esto puede deberse al incremento de casos de TB entre las personas con diabetes en los últimos años^{5,21}.

En este estudio el tener educación media o superior fue un factor de riesgo que se asoció a retraso total y retraso paciente. Este resultado es inverso a lo observado en otros estudios donde el riesgo fue mayor en aquellos que tenían menos años de estudio^{16,30}. Esto podría estar relacionado con la baja prevalencia de la enfermedad²¹, que ha hecho pensar que la TB no existe o está focalizada en personas que viven en circunstancias desfavorecidas, como los migrantes, alcohólicos, drogadictos, situación de calle, entre otros⁵, de ahí que ante síntomas compatibles con la enfermedad pocas veces se sospecha, esto ha sido observado en otros países de baja endemia^{7,31}.

Pese a que la mediana de días de retraso fue mayor en aquellos que habían tenido contacto con otro paciente, sin embargo, en el modelo ajustado fue un factor de protección de RP,

situación que se explica por la experiencia y conocimiento de la enfermedad que podrían haber adquirido durante el diagnóstico del contacto. Por otro lado, las condiciones sociales, el miedo y el estigma de la enfermedad podrían haber retrasado la búsqueda de atención médica.

Las mujeres fueron las que mostraron mayor riesgo de RSS similar a lo reportado en otros estudios¹⁷ y es posible que esté relacionado con el género²⁶, dado que se conoce que la posición socioeconómica y cultural de las mujeres puede influir en sus oportunidades y añadir limitaciones al acceso y las necesidades de la atención sanitaria^{32,33}, relacionado con una mayor participación en el trabajo doméstico y en el comercio informal³³.

Respecto al alcohol, se puede explicar por la forma de medición de la variable, en el estudio se consultó por el consumo riesgoso de alcohol, que consiste en el consumo excesivo concentrado en algunos días de la semana llegando a la embriaguez³⁴. Estas personas con dicho consumo pueden pasar desapercibidas de la vigilancia, dado que no están catalogadas en ningún grupo de riesgo. Un estudio reporta que los chilenos concentran en 1,6 días el consumo de alcohol de la semana³⁴. Además, Chile es el país con mayor consumo de alcohol puro per cápita de América Latina con 9,6 litros y la prevalencia de consumo riesgoso de alcohol según la última encuesta de salud fue del 11,7%³⁵.

El consumo de tabaco fue un factor protector relacionado con el RP, esto puede ocurrir dado que las personas que fuman presentan tos habitualmente y pueden detectar los cambios de la tos y consultar rápidamente¹⁴. El consumo drogas también fue un factor protector relacionado con RSS. En el estudio el 47,1% de los pacientes que consumen drogas se encuentran en situación de calle, los cuales son considerados grupo de riesgo por el programa de TB, por lo que forman parte de la búsqueda activa de casos regularmente⁵.

Por otro lado, se observó que casi la mitad de los pacientes había realizado más de una consulta y éste fue un factor protector relacionado con el RSS, contrario de lo observado en otros estudios^{9,18,36}, donde se relaciona como un indicador de baja sospecha por parte de los profesionales de la salud frente a signos y síntomas relacionados con la enfermedad. Esto se explica porque no todas las personas realizan la primera consulta en los CESFAM que son los centros con mayor sensibilización y capacitación en TB de la red de salud, sino en otros establecimientos de la red pública y privada donde se ha observado que la sospecha es menor³⁷.

Las limitaciones de estudio fueron, primero, el tamaño muestral, que es pequeño pero se incluyen prácticamente todos los pacientes nuevos en tratamiento de TBP en la zona, segundo este estudio es susceptible a sesgos de selección y de memoria debido a la participación voluntaria de los sujetos y al auto-reporte del

inicio de los síntomas. Estos sesgos se minimizaron, revisando los registros para corroborar fechas. Este estudio será un buen punto de partida para comparar con otros trabajos que se realicen en este campo tras la pandemia de COVID-19 que ha supuesto un gran contratiempo para el control de la TB en todo el mundo.

Conclusiones

Este estudio mostró un retraso total prolongado y un importante retraso atribuido al paciente y al sistema de salud entre las personas con TBP. Es fundamental llevar a cabo estudios de contactos efectivos, más información sobre los signos y síntomas de la TB en los diferentes medios de comunicación y redes sociales, abordar los prejuicios y estigma sobre la enfermedad, así como mejorar la coordinación entre los diferentes actores existentes de los países fronterizos y a nivel nacional e introduciendo nuevos métodos diagnósticos (pruebas moleculares) que permitan identificar la enfermedad en el mismo día de la consulta a fin de evitar la necesidad de visitas repetidas de las personas a los establecimientos de salud y la posible pérdida de estos.

Bibliografía

- WHO. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>
- WHO. Early detection of Tuberculosis [Internet]. 2011. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70824/WHO_HTM_STB_PSI_2011.21_eng.pdf
- Li Y, Ehiri J, Tang S, Li D, Bian Y, Lin H, *et al.* Factors associated with patient, and diagnostic delays in Chinese TB patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2013;11:156. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-156>
- Rodrigo T. Análisis del retraso diagnóstico en tuberculosis Introducción Material y método. 2019;18(3):113–8. Disponible en: http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a725/3_ORIGINAL_ENF-EMERG002-2019_teresa-rodrigo.pdf
- MINSAL. Informa de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis [Internet]. Santiago Chile; 2019. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/INFORME-TUBERCULOSIS-2019.pdf>
- Farga V, Caminero J. *Tuberculosis*. 3o. Mediterraneo, editor. Santiago, Chile; 2012. 164–179.
- Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, Antoine D, *et al.* Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012;16(4):510–5. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0420>
- Khazaei S, Mansournia M, Nematollahi S, Ayubi E, Zahiri A, Mohamadian-Hafshejani A, *et al.* Determinants of delay in tuberculosis diagnosis in Hamadan province, 2006-2014. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* [Internet]. 2016;(4):811–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.06.003>
- Kalan M, Sis H, Kelkar V, Harrison SH, Goins GD. The identification of risk factors associated with patient and healthcare system delays in the treatment of tuberculosis in Tabriz, Iran. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18:174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.008>
- Salinas J, Calvillo S, Caylà J, Nedel FB, Martín M, Navarro A. Delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Coahuila, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012;16(9):1193–8. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0476>
- Sebastian NM, Haveri SP, Nath AS. Delay in diagnosis of tuberculosis and related factors from a district in Kerala, India. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2021 Jan;68(1):59–64.
- Elsaid NMA, Refaat AH, Fiala LA, Hamed ER. Delay in the diagnosis and management of tuberculosis among patients in the Suez Canal Area. *Egyptian Journal of Bronchology* [Internet]. 2019;13:523–30. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_8_19
- Bogale S, Diro E, Mazengia Shiferaw A, Kindie Yenit M. Factors associated with the length of delay with tuberculosis diagnosis and treatment among adult tuberculosis patients attending at public health facilities in Gondar town, Northwest, Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2240-0>
- Alavi SM, Bakhtiyariniya P, Albagi A. Factors associated with delay in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 2015;8(3):e19238. Disponible en: <https://doi.org/10.5812/jjm.19238>
- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2006;6(11):710–25. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70628-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70628-4)
- Mesfin MM, Newell JN, Walley JD, Gessesew A, Madeley RJ. Delayed consultation among pulmonary tuberculosis patients: A cross sectional study of 10 DOTS districts of Ethiopia. *BMC Public Health* [Internet]. 2009;9:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-53>
- Seid A, Metaferia Y. Factors associated with treatment delay among newly diagnosed tuberculosis patients in Dessie city and surroundings, Northern Central Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18:931. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5823-9>
- Saifodine A, Gudo PS, Sidat M, Black J. Patient and health system delay among patients with pulmonary tuberculosis in Beira city, Mozambique. *BMC Public Health* [Internet]. 2013;13(1):559. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-559>
- Osei E, Akweongo P, Binka F. Factors associated with DELAY in diagnosis among tuberculosis patients in Hohoe Municipality, Ghana. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15:1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1922-z>
- Storla DG, Yimer S, Bjune GA. Can treatment delay be utilized as a key variable for monitoring the pool of infectious tuberculosis in a population? *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2010;4(2):083–90. Disponible en: <https://doi.org/10.3855/jidc.211>

21. MINSAL. Minsal Programa nacional de control y eliminación de la tuberculosis, Departamento de enfermedades transmisibles, División de Prevención y control de enfermedades INFORME DE SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y OPERACIONAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS 2017 [Internet]. Santiago, Chile; 2018. 5–34 p. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/2018.10.05_TUBERCULOSIS-2017.pdf
22. Atiende Chile. Afiliación a Fonasa [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/conoce-fonasa>
23. Espinosa V. El aymara en la Región de Arica y Parinacota. *Boletín De Filología*. 2009;44(1):39–53. Disponible en: <https://boletinfilologia.uchile.cl/index.php/BDF/article/view/18070>
24. Alfonso HD, Torres C Álvarez. Arica/Tacna: The economic circuits of a transborder urban complex. *Dialogo Andino* [Internet]. 2018;(57):99–109. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-26812018000300099>
25. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Implementación de sistemas de transferencia internacional de pacientes con tubercul [Internet]. Disponible en: <http://www.orasconhu.org/sites/default/files/PROPUESTA DE TRANSFERENCIA INTERNACIONAL.pdf>
26. Li T, Zhang H, Shewade HD, Soe KT, Wang L, Du X. Patient and health system delays before registration among migrant patients with tuberculosis who were transferred out in China. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2018;18:786. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3583-y>
27. MINSAL. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS_185x260_final.pdf
28. Abebe G, Deribew A, Apers L, Woldemichael K, Shiffa J, Tesfaye M, et al. Knowledge, health seeking behavior and perceived stigma towards tuberculosis among tuberculosis suspects in a rural community in Southwest Ethiopia. *PLoS One* [Internet]. 2010;5(10):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013339>
29. Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin P de TR. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 13;13(1):538. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
30. Makwakwa L, Sheu M ling, Chiang C yuan, Lin S loong, Chang PW. Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of new and retreatment pulmonary tuberculosis cases in Malawi. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14:132. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-132>
31. Farga V, Herrera T. La situación de la tuberculosis en Chile y los actuales desafíos. Visita de la OPS al programa de control de la tuberculosis de Chile. *Rev Chil Enf Respir* 2013; [Internet]. 2013;29(0):46–9. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v29n1/art08.pdf>
32. Awoke N, Dulo B, Wudneh F. Total Delay in Treatment of Tuberculosis and Associated Factors among New Pulmonary TB Patients in Selected Health Facilities of Gedeo Zone, Southern Ethiopia, 2017 / 18. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2019;2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/2154240>
33. Del B, Nacional C. Salud y Migración en la Región de Arica y Parinacota. 2018;(56). Disponible en: https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/25307/1/BCN_salud_y_migrantes_Arica_Final.II.pdf%0A
34. Senda-Minsal. El consumo de alcohol en Chile: Situación epidemiológica. [Internet]. 2016. 10–11 p. Disponible en: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/media/estudios/otrosSENDA/2016_Consumo_Alcohol_Chile.pdf
35. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-2017). Prevalencia de consumo de Alcohol en Chile. <https://www.minsal.cl/encuesta-minsal-revela-alto-nivel-de-consumo-de-alcohol-en-chile/>
36. Akrim M, Bennani K, Essolbi A, Sghiar M, Likos A, Benmamoun A, et al. Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et de traitement pour les nouveaux patients tuberculeux pulmonaires à microscopie positive au Maroc: étude transversale. *Eastern Mediterranean Health Journal* [Internet]. 2012;20(11):707–16. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255396/EMHJ_2014_20_11_707_716.pdf?sequence=1&isAllowed=y
37. Bello Fernández A, Carrasco R. C, Andrade V. C, Farga C. V. Tuberculosis, los errores que cometemos. Experiencia del Hospital San Juan de Dios. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* [Internet]. 2016;32(3):190–5. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000300008>

Los programas de prevención y control de tuberculosis en España

Teresa Rodrigo

*Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias No Tuberculosas (PII-TB&MNT) de SEPAR.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB).*

Resumen

Como consecuencia de la elevada incidencia de la enfermedad tuberculosa a partir de los años ochenta y noventa se inicia en España la implementación de Programas de Prevención y Control de Tuberculosis (PPCTs) tal y como recomendaban diversos organismos internacionales.

Los objetivos básicos de un PPCT se basan en mejorar la vigilancia epidemiológica y la detección de casos; el control de los casos; la prevención, y aportar prestaciones sociales a los casos más desfavorecidos.

La evaluación de los PPCTs permite conocer la efectividad de los mismos y modificar las actividades de cara a mejorar dicha efectividad, así que éstos deben contar con objetivos claramente cuantificados y, por tanto, evaluables. La finalidad de los PPCTs es la erradicación de la enfermedad, por lo que hay que insistir en la asignación de los recursos necesarios que les permita llevar a cabo las acciones precisas para alcanzar los objetivos planteados.

Palabras clave:

Tuberculosis. Control.
Programas. Evaluación.

The tuberculosis prevention and control programs in Spain

Summary

As a consequence of the spread of tuberculosis disease from the 1980s and 1990s, the implementation of Tuberculosis Prevention and Control Programs (TPCP) as recommended by the WHO, the UILTB or the CDC began in Spain.

The basic objectives of a TCP are based on the following subprogram: a) Epidemiological surveillance and case detection subprogram; b) Control subprogram; c) Prevention subprogram; d) Social benefit subprogram.

The evaluation of the TCP allows knowing its effectiveness and modifying the activities in order to improve this effectiveness, so they must have clearly quantified objectives and, therefore, evaluable.

The purpose of the TCP is the eradication of the disease, so we must insist on the allocation of the necessary resources to enable them to carry out the actions necessary to achieve the objectives set.

Key words:

Tuberculosis. Control.
Programs. Evaluation.

La tuberculosis (TB) sigue siendo, sobre todo en países con alta carga, un reto sanitario de primer orden. En España, ya a mediados del siglo XVI se ordenó en el antiguo reino de Mallorca la quema de la ropa de los fallecidos por esta enfermedad y su declaración a las autoridades¹. En 1901 se incluyó la TB como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) (Real decreto del 31-X-1901)². A principios del siglo XX se crea la Asociación Antituberculosa Española, el Comité Nacional Ejecutivo de Lucha Antituberculosa y el Real Patronato Central de Dispensarios e Instituciones Antituberculosas³. A partir de este momento se considera a la TB como una enfermedad social unida a la pobreza y el subdesarrollo, se propugnan medidas higiénico-sanitarias y se declara la necesidad de llevar a cabo la lucha antituberculosa.

En 1933, el Dr. Luis Sayé Sempere marca en sus publicaciones las bases técnicas, administrativas y económicas de la lucha antituberculosa⁴. Durante gran parte del siglo, los dispensarios y sanatorios antituberculosos son los que se han encargado de la prevención y control de la enfermedad⁵. En los años setenta, la OMS publica constantemente informes técnicos con las estrategias fundamentales de los Programas de Control de Tuberculosis⁶.

En 1965 se puso en marcha en nuestro país la Campaña Nacional de Erradicación de la Tuberculosis cuyos objetivos eran reducir las tasas de mortalidad, la morbilidad y la prevalencia de niños infectados basándose en la quimioprofilaxis, la vacunación BCG en escolares y recién nacidos, el diagnóstico precoz mediante radiofotoseriación masiva, el control sanitario de la leche, la educación sanitaria y la quimioterapia⁷. Desafortunadamente, esta campaña se dio por finalizada en 1973 sin que hubiera conseguido un buen control de la TB a pesar del enorme costo que tuvo (90 mil millones de pesetas, unos 540 millones de €; Dr. Zurita. Boletín Informativo General del Colegio de Médicos, julio 1974).

La influencia de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que se cebó en poblaciones intensamente infectadas por la TB y que hizo que la TB aumentase de manera alarmante, la falta de programas de control de la TB, la disminución de los recursos, la pobreza creciente y la accesibilidad de los viajes, facilitaron la propagación de la enfermedad. Esta situación, y el desarrollo de las competencias en salud pública de las distintas CCAA influyeron, a partir de los años ochenta, en la implementación de Programas de Prevención y Control de Tuberculosis (PPCT) en España tal y como recomendaban la Organización Mundial de la salud (OMS), la Unión Internacional contra la TB (UICT), los centros de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC), etc. Se publican manuales inicialmente en la ciudad de Barcelona y en las CC.AA. de Cataluña, País Vasco, Andalucía, Castilla-León, Galicia, Canarias y La Rioja. No obstante, la mayor

parte de estos programas carecían de suficientes recursos y en casi ninguno se llevaba a cabo su evaluación.

En esta línea, a principios de los años noventa el Fondo de Investigación Sanitaria promovió la creación de un Grupo de Trabajo en Tuberculosis con el objeto de elaborar un Consenso Nacional para el control de la TB en España que describió las líneas de actuación y estrategias precisas para el control de la enfermedad⁸. Una evaluación llevada a cabo sobre los programas de control de TB a nivel nacional⁹ mostró que, aunque la mayor parte de la Comunidades Autónomas (CCAA) disponían de un PPCT, la mayoría de ellos no tenían implementadas todas las medidas de control recomendadas (Figura 1).

A fin de conocer la incidencia de la TB en España y sus características epidemiológicas, en 1996 el Ministerio de Sanidad llevó a cabo el estudio Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT) en el que participaron 13 Comunidades Autónomas (CCAA)¹⁰. Dicho estudio mostró una incidencia global de TB de 38,51 casos/100.000 habitantes, con variaciones importantes entre CCAA (intervalo, 16,20/100.000-70,75/1000.000) y ratificaba la importancia de la TB como problema de salud pública en España.

Figura 1. Distribución según las actividades llevadas a cabo por los distintos PPCTs de las CCAA en España, año 1996.



*Med Clin (Barc)1999; 113:604-607

Tanto desde el Consenso Nacional⁸ como desde el Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España¹¹ se ha recomendado al Ministerio de Sanidad la creación de un PPCT Nacional, que asegure la recogida de las notificaciones nominales de los casos, preste ayuda técnica a las CCAA y coordine los PPCTs de las mismas. A tal fin se elaboraron un Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España (PPCTE) en el año 2008¹² y otro en 2019¹³ cuyo objetivo era detener la transmisión de la TB a través del acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento mediante: a) la consolidación de la tasa de incidencia de TB en niveles considerados de baja incidencia, manteniendo la tendencia de descenso para la TB en al menos un 4% anual; b) el diagnóstico precoz; c) la notificación de casos y brotes; d) la mejora de la tasa de éxito de tratamiento de la TB y de la TITL, independientemente de la presencia de resistencias a fármacos; e) el estudio convencional de contactos. Desgraciadamente, el Plan de 2008 no se llevó a cabo por la gripe pandémica y por la crisis económica, y el de 2019 hasta el momento tampoco debido al gran impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19, no tiene destinados recursos suficientes y se ha reducido a su existencia casi teórica.

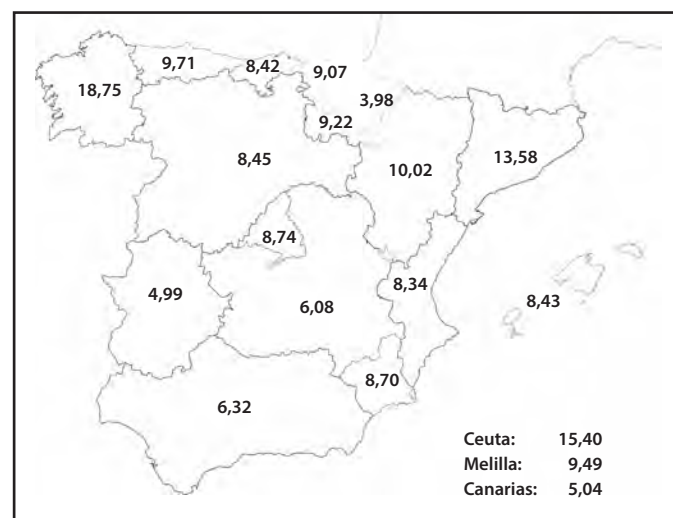
Según los datos difundidos por el PPCTE sobre la TB en España en 2019, la tasa global de incidencia sería del 9,34/100.000 habitantes que varían entre las distintas CCAA entre el 4,99/100.000 habitantes y 18,75/100.000 habitantes (Figura 2). No obstante, hay que tener en cuenta que algunos estudios llevados a cabo en nuestro país objetivan una importante cifra de subnotificación de casos¹⁴.

En el año 2015, la Organización Mundial de la Salud decide impulsar la estrategia "Fin a la TB"¹⁵ que impulsa reducir en un 95% el número de defunciones por TB y un 90% el número de casos de TB para 2035. La estrategia se basa en tres pilares: atención y prevención integrada de la TB centrada en el paciente, políticas audaces y sistemas de apoyo e innovación e investigación intensificada. España debería asumir dicha estrategia y para ello se requiere la rectoría eficaz del gobierno.

Los objetivos básicos de un PPCT suelen basarse en los siguientes subprogramas, cada uno encargados de las correspondientes acciones:

- *Subprograma de vigilancia epidemiológica y detección de casos:* declaración obligatoria de los casos; búsqueda activa de casos; cumplimentación de las encuestas epidemiológicas.
- *Subprograma de control:* seguimiento del resultado y cumplimiento del tratamiento de la TB y control de la terapia directamente observada (TDO).
- *Subprograma de prevención:* seguimiento del estudio de contactos y del resultado y cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL).

Figura 2. Cifras de incidencia/100.000 habitantes en las distintas CCAA de España durante el año 2019 publicadas por el Plan Nacional para la Prevención y el Control de la Tuberculosis.



https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/IND_SEG_PLAN_TB_2019_provisionales_web.pdf

- *Subprograma de prestación social:* gestión de ayudas sociales; tramitación de documentación de indigentes o inmigrantes (trabajadores sociales); residencias asistidas o centros socio-sanitarios para TDO; acceso a los programas de mantenimiento de metadona (PMM); acceso a comedores sociales; disponibilidad de agentes sociales de diversas nacionalidades. La evaluación de los PPCTs permite conocer la efectividad de los mismos y modificar las actividades de cara a mejorar dicha efectividad, así que éstos deben contar con objetivos claramente cuantificados y, por tanto, evaluables¹⁰:
 - *Subprograma de vigilancia epidemiológica y detección de casos:* notificados > 90% de los casos diagnosticados; encuesta epidemiológica en > 90% de los casos registrados.
 - *Subprograma de control:* casos con resultado del tratamiento conocido > 90%; cumplimiento del tratamiento > 90% (incluidos nuevos esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR y pediátricos); retraso diagnóstico < 30 días (uso de nuevas pruebas moleculares rápidas); población de alto riesgo de incumplimiento en TDO > 90%; declive de la incidencia superior al 10% anual.
 - *Subprograma de prevención:* estudio de contactos > 90% de los casos índice (100% en bacilíferos); cumplimiento TITL > 75%.
 - *Subprograma de prestación social:* indigentes tuberculosos en residencias asistidas o instituciones similares > 90%; inclusión de heroinómanos con TB en PMM > 90%.
- Es importante que los PPCTs, en base a la información por ellos recogida, siguen las siguientes recomendaciones: disponer

de un diagnóstico temprano con las nuevas pruebas moleculares rápidas; contar con búsqueda activa de casos de TB y un eficaz estudio de contactos; garantizar el tratamiento curativo y el preventivo de la TB; aumentar el diagnóstico de la TB en los niños y niñas y acelerar la introducción de medicamentos dispensables pediátricos; contar con nuevos esquemas orales de tratamiento de la TB-RR/MDR; fortalecer las intervenciones sobre los determinantes sociales de la TB y las poblaciones vulnerables; cubrir las brechas financieras existentes, aumentando los recursos nacionales y reduciendo la dependencia de fondos externos, para garantizar la sostenibilidad¹⁶.

No debemos olvidar el impacto que la pandemia Covid-19 ha tenido en el control de la TB¹⁷ así como en la investigación sobre la misma¹⁸; ambas enfermedades constituyen una sinergia que precisa recursos para vigilancia y control. Así mismo, tenemos que tener en cuenta que la finalidad de los PPCTs es la eliminación de la TB y en último término su erradicación, por lo que hay que insistir en la asignación de los recursos necesarios que les permita llevar a cabo las acciones precisas para alcanzar los objetivos planteados e igualmente recursos suficientes al Plan Nacional de Tuberculosis que contribuyan al mejor control de la enfermedad en España.

Bibliografía

1. Fajarnes y Tur E. Estudios sobre la Historia de la Medicina en el Reino de Mallorca. Establecimiento tipográfico de las hijas de Juan Colomar. Palma de Mallorca, 1895. En: <https://www.abebooks.com/ESTUDIOS-HISTORIA-MEDICINA-REINO-MALLORCA-FAJARN%C3%89S/19375511838/bd>
2. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM. Prevención y Control de la Tuberculosis. En: Caminero JA, Fernández L. *Actualizaciones SEPAR*. Prous Editores. Barcelona, 1995;33-60.
3. Palao Ibañez MC. La revista española de tuberculosis como fuente para el estudio de la lucha antituberculosa durante la segunda república. Prensa y periodismo especializado, 2012. ISBN: 978-84-615-7521-3: 167-178. En: https://www.academia.edu/en/329143/Revista_Espa%C3%B1ola_de_Tuberculosis_as_a_source_for_the_study_of_tuberculosis_during_the_Second_Republic
4. Sayé L. Les noves orientacions de la lluita antituberculosa i la seva aplicació a Catalunya. *Monografies mèdiques*. Barcelona 1933. En: <https://datos.bne.es/edicion/bimo0001427223.html>
5. Sauret Valet J. La tuberculosis a través de la historia. Rayma Servicio Editorial S L. ISBN: 84-87659-00-4. Madrid, 1990. En: <https://www.libros-antiguos-alcana.com/jesus-sauret-valet/la-tuberculosis-a-traves-de-la-historia/libro>
6. WOH. Expert Committee on Tuberculosis. Ninth Report. Geneva, 1974. En: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41095/WHO_TRS_552_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Blanco F. Razones y Proyectos del Plan. Desarrollos. Resultados. *Fev IBYS*. 1967;25:287-329.
8. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:24-31. En: file:///C:/Users/fangu/Documents/Bibliograf%C3%ADa%20Maite/consenso_1992.pdf
9. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, Brugal T, García de Olalla P. Evaluación de los programas de control de tuberculosis de las Comunidades Autónomas de España. *Med Clin (Barc)*, 1999;113(16):604-7. En: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/evaluation-of-the-tuberculosis-control-programs-of-the-autonomous>
10. Díez M, et al. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin*. 2000;114(14):530-7. En: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-sumario-vol-114-num-14-X0025775300X07170>
11. Grupo de estudio de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB); Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;113(18):710-5. En: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosis/documents_prof/arxius/prevencionycontrol.pdf
12. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, Madrid. 2008. En: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/planTuberculosis2007.htm>
13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, Madrid. 2019. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>
14. Morales-García C, et al. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infectious Diseases* (2015); 15:295. DOI 10.1186/s12879-015-1047-0. En: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1047-0>
15. OMS. Implementación de la Estrategia Fin a la Tuberculosis: aspectos esenciales. Ginebra, 2016. En: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/end-tb-essential-spanish-web.pdf?sfvrsn=dec878b7_2
16. OPS. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. Washington DC, 2021. En: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55047/9789275324479_spa.pdf?sequence=4&isAllowed=y
17. Comella-del-Barrio P, De Souza-Galvão ML, Prat-Aymerich C, Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(S2):5-6. En: <https://doi.org/10.1016/j.jarbres.2020.11.016>
18. Rodrigo T, Gullón JA, Tabernero EM, Anibarro L, Millet JP, Sáez A, González V, Medina JF y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR. Impacto de la pandemia Covid-19 en el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Enf Emerg* 2022;21(2):81-4. En: http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a818/4_original_breve_rodrigo.pdf



XXVI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

La TB entre 2019 y 2022

MESA GESIDA

Tratamiento de la TB y dificultades para obtener la medicación

**Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB
en tiempos de COVID**

Proyectos en curso o finalizados

Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos

Clínica y microbiología

**TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas
en colectivos especiales**



Programa XXVI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

14 de noviembre de 2022

- 9,00-10,50 h **MESA: La TB entre 2019 y 2022**
Moderadores: Àngels Orcau, Eduardo Briones
Situación epidemiológica de la Tuberculosis en Cataluña
Sandra Pequeño
Programa de TB Barcelona: 35 años y diversos factores inesperados en contra
Joan P. Millet, Pere Simón
How to win the War against TB. Breaking news from Ukraine
Andrii Dudnyk
- 10,50-11,15 h **Pausa**
- 11,15-13,05 h **MESA: GESIDA**
Moderadores: Esteban Martínez, Marta Navarro
Situación actual de la TB en VIH+ en España
María Velasco
Tuberculosis and HIV in the WHO European Region
Masoud Dara
Aspectos farmacológicos e interacciones de los fármacos anti-TB en VIH
Montserrat Tuset, Carro I, Martínez-Chamorro E
Vigilancia optimizada y control de la TB en poblaciones de gran complejidad socio-epidemiológica
Darío García de Viedma
- 13,05-15,00 h **MESA: Tratamiento de la TB y dificultades para obtener la medicación**
Moderadores: Josep M. Miró, Adrián Sánchez-Montalvá
Tratamientos acortados de TB e infección tuberculosa latente (ITL)
José A. Caminero Luna
El largo camino de la rifampicina hasta llegar a los pacientes
Kenneth Castro

Do patients benefit from research innovation? The case of access to TB drugs and drug susceptibility testing in Europe
Lorenzo Guglielmetti

15,00-16,00 h **Comida**

- 16,00-18,00 h **MESA: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID**
Moderadores: Fernando Alcaide, Alberto García-Basteiro
QFT-Plus and new IGRAs in Pediatrics
Antoni Soriano -Arandes
Experiencia del primer programa de estudio de contactos en una zona rural de Angola
Marisa Aznar, Joan Martínez -Campreciós
Quantifying bacterial load in sputum of pulmonary tuberculosis by Xpert MTB/RIF to monitor infectivity of tuberculosis among household members
Alexander Mol

15 de noviembre de 2022

- 09,00-11,00 h **MESA: Proyectos en curso o finalizados**
Moderadores: Cristina Vilaplana, Maria Luiza de Souza
El mal control de la diabetes ¿favorece el desarrollo de la TB?
Violeta Antonio-Arques, Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martinez, Àngels Orcau, Didac Mauricio, Manel Mata-Cases, Josep Julve, Elena Navas Mendez, Rai Puig Treserra, Joan-Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachou i Josep Franch-Nadal
Luces y sombras de un estudio sobre la infección tuberculosa latente en Catalunya: pérdidas en la cascada de atención
Pere Godoy e investigadores del proyecto PI18/01751 (Pere Godoy, Ignasi Parrón, Àngels Orcau, Irene Barrabeig, Mònica Carol,

Nuria Follia, Miquel Alsedà, Laura Clotet, Gloria Ferrús, Miriam Ros, Maria Sabater, Sofia Minguell, Joaquim Ferras, Pere Plans, Diana Toledo, Joan Pau Millet, Maria Rosa Sala, Gloria Carmona, Mireia Jané, Sofia Godoy, Ángela Domínguez)

Costes catastróficos asociados a la tuberculosis en Paraguay: estudio ELCT-TB de la European South American TB Research Network (EUSAT-RCS)

Juan Espinosa Pereiro, Gladys Molina León

Inmunoterapia de la TB con RUTI. Deconstruyendo el mito del fenómeno de Koch

Pere-Joan Cardona

11,00-11,25 h **Pausa**

11,25-12,45 h **MESA: Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos**

Moderadores: Sarai Quirós, Xavier Casas

Estudio de la infección por *Micobacterium tuberculosis* en niños viajeros *Visiting Friends & Relatives*

Tomás Pérez-Porcuna

Las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de niños

Ignasi Madrid

Importación de formulaciones de fármacos antituberculosos en pediatría

Antoni Noguera-Julián

La experiencia de *Serveis Clínics* tratando pacientes complicados durante 25 años

Hernán Vargas-Leguás, Xavier Casas, Núria Forcada, Javier Santiago, M^a Carmen Ruiz, Joan Pau Millet

12,45-14,30 h **MESA: Clínica y microbiología**

Moderadores: Cèlia Cols, José A. Domínguez

TB en ancianos, un problema en aumento

Eva M. Taberner

Nuevos compuestos antimicolata a partir de fármacos conocidos

Irene Serrano, Marina Pedrola, Narcís Juanola, Ouldouz Ghashghaei, Guadalupe Jiménez-Galisteo, Francisco Palacios, Miguel Viñas, Concepción Alonso, Carme Masdeu, Rodolfo Lavilla

Utilidad de la proteína C reactiva como predictor de respuesta clínica y microbiológica en pacientes con tuberculosis pulmonar

María Ramírez-Hidalgo, Javier Trujillano-Cabello, Adrià Espluges-Vidal, Mercé Reñé-Reñé, Miguel Santín, Adrián Sánchez-Montalvá, Albert Bernet-Sánchez, Laura Gros-Navés, Miquel Falguera

Cellular markers and their utility in tuberculosis management and treatment monitoring

Irene Latorre

14,30-15,30 h **Comida**

15,30-17,15 h **MESA: TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas en colectivos especiales**

Moderadores: Vicente Martín, José J. Antón

Derramamiento del exceso de riesgo de tuberculosis de las prisiones a la comunidad. El caso de Paraguay

Guillermo Sequera

Infección tuberculosa latente: situación actual en las prisiones españolas

Fernando Ruíz Rodríguez

Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España

Manuel A. Villanueva

Serie europea de TB congénita y neonatal

Fernando Baquero Artigao

17,15-18,00 h **Conferencia de clausura**

Presentación: Pere J. Cardona

La tuberculosis y los Balnearios, una visión literaria "fin de siècle"

Alba del Pozo García

DÍA 14

MESA: La TB entre 2019 y 2022

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Eduardo Briones. *Epidemiólogo. Unidad de Salud Pública. Distrito de Sevilla. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Sevilla.*

Situación epidemiológica de la TB en Cataluña

Sandra Pequeño

Epidemiòloga. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Barcelona.

Correspondencia:

Sandra Pequeño

E-mail: spequeno@gencat.cat

La tuberculosis (TB) es la enfermedad transmisible que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Hasta la llegada de la pandemia por el SARS-CoV2 (COVID-19), la tuberculosis era la principal causa de muerte ocasionada por un único agente infeccioso, situándose por encima del VIH/SIDA. Cada día, más de 4.000 personas mueren por esta causa y cerca de 30.000 enferman por esta infección respiratoria, que es prevenible y curable, según datos difundidos por la OMS.

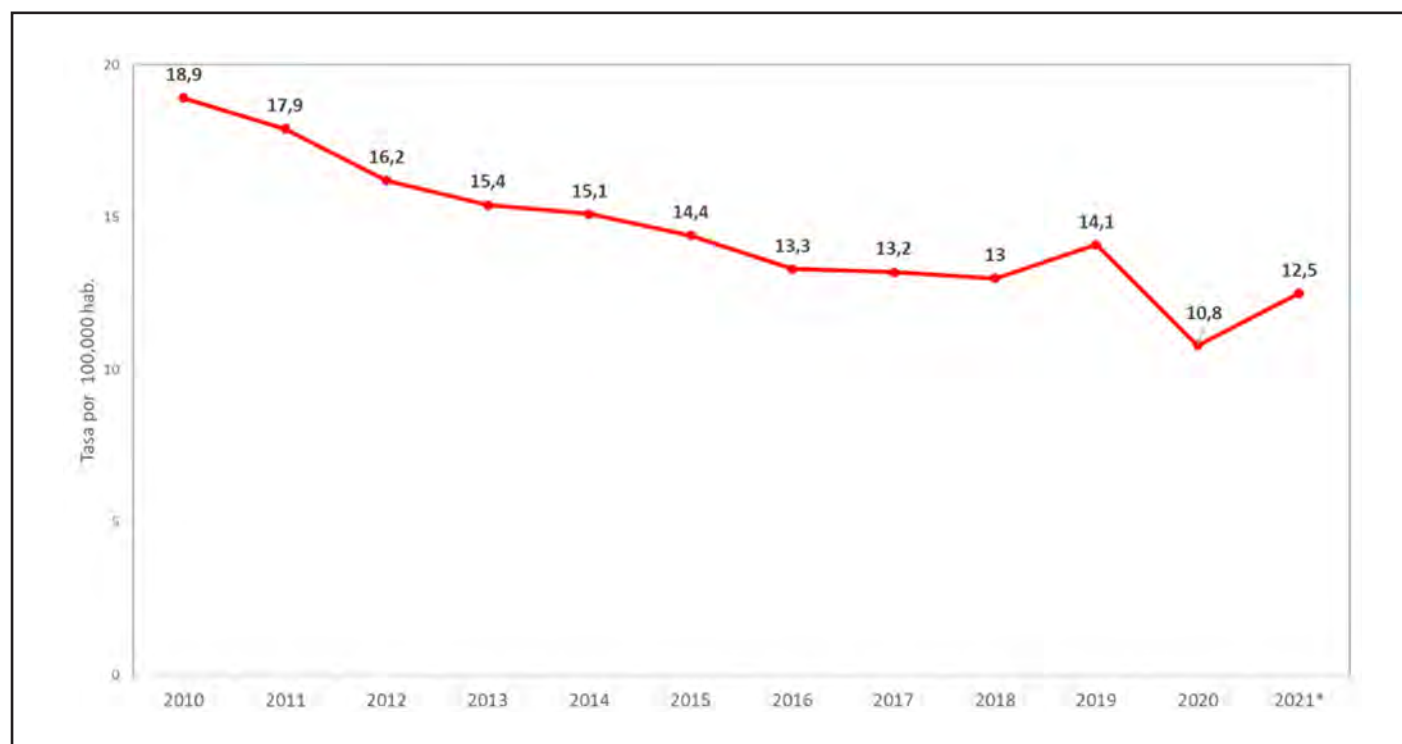
Con la llegada de la pandemia de la COVID-19, se han revertido años de progreso en la prestación de servicios sanitarios esenciales para la TB, ya que ha supuesto cambios organizacionales y operativos, situación que ha condicionado a centrar todo el esfuerzo del sistema sanitario en la atención de esta enfermedad. La disminución de la notificación de casos, así como el infradiagnóstico de la tuberculosis, representan dos de los factores en los cuales se ha evidenciado el gran impacto de la pandemia de la COVID-19, y dichos elementos han repercutido en el aumento de la mortalidad por esta causa, a nivel mundial.

En el caso concreto de Cataluña, el impacto de la pandemia, ha ido en la misma dirección. Se ha traducido, en la caída del 23,4% de la notificación de casos de la tuberculosis (TB) en Cataluña en 2020 respecto al año anterior de pandemia (2019), no obstante, durante el año 2021, se ha evidenciado una ligera recuperación del 15,7%, de los casos notificados respecto al año

2020, sin embargo, este aumento no ha alcanzado la tendencia registrada en los años pre pandemia.

Otro de los impactos, con la llegada de la pandemia por la Covid-19, ha sido la recogida de las variables esenciales, que se vio afectada, durante el año 2020; en el año 2021, se evidencia una mejoría del porcentaje de cumplimentación de esta información individual, en 12 de las 13 variables que forman parte de este conjunto de variables. Esta información es de gran relevancia, porque permite diseñar medidas de prevención y control de la enfermedad sobre los pacientes y quienes les rodean. Si esta información no está adecuadamente recogida, podría acarrear problemas en el conocimiento del comportamiento de la TB en la población y afectar a su control.

Otro parámetro importante que se ha visto afectado en los programas de control de la TB es el retraso diagnóstico (RD). Sobre este aspecto pueden confluir muchos factores, como cambios en los patrones de comportamiento de los pacientes para acceder a los servicios sanitarios, retrasos en la atención sanitaria causados por dificultades en el acceso a los centros de salud, sobrecarga de los laboratorios de microbiología, telematización para la solicitud de las visitas médicas que podría haber aumentado las barreras para la asistencia sanitaria, sobre todo en los colectivos más vulnerables, sobre todo durante el primer año de pandemia. En Cataluña, el retraso diagnóstico (entendido como la diferencia entre la

Figura 1. Evolución de la incidencia de la tuberculosis, en Cataluña (2010-2021).

Fuente: Repositori Epidemiològic de Catalunya (REC)-RDMI TB.
2021*: Datos preliminares.

fecha de inicio de los síntomas y la de inicio del tratamiento) de los casos de TB pulmonar desde los últimos 6 años, la mediana de días, ha sido superior al mes. En el año 2020, se presentó una mediana de 49 días de RD, cifra que presentó una disminución respecto al año 2019, que se situó en los 58 días de mediana (p-valor: 0,56), y para el año 2021, volvió a presentarse un aumento de esta mediana de RD, que se situó en los 51 días (p-valor: 0,45).

Con respecto a la conclusión final del tratamiento de TB de los casos en el año 2020, se evidencia un aumento de casos con tratamientos potencialmente no completos para el año 2021 en referencia al 2020 (9,1% versus 24,1%).

También se observa un impacto en las actividades de control como el estudio de contactos (EC), el porcentaje de pacientes con TB pulmonar bacilífera a los que se realizó el EC correspondiente han disminuido drásticamente, en los años 2020 (71,7%) y 2021 (73,7%), con respecto al año 2019 (91,7%). Así como la detección de brotes epidémicos, que ha significado una reducción de los brotes detectados con respecto al 2019 (63 para el año), 35 para el año 2020 y 41 para el 2021.

Estamos frente a una situación en la que se plantean muchos retos en la monitorización, control y seguimiento de los casos de tuberculosis (TB), a los que se suman una serie de problemas sociales por el aumento de la vulnerabilidad, efectos desatados

por la pandemia COVID-19. En este sentido, será clave establecer mejoras en la salud pública, fortalecer el trabajo coordinado de la red de vigilancia epidemiológica y de toda la red asistencial, y trabajar en la reducción de las desigualdades para hacer frente a esta problemática. Diseñar actividades de que faciliten el tratamiento precoz de la TB activa, los cribados en poblaciones vulnerables y de mayor incidencia, así como la detección y tratamiento de la infección tuberculosa latente, serán claves para el adecuado control y prevención de la TB. Esto supondrá una inversión de recursos, para seguir trabajando en los objetivos de desarrollo sostenible marcados por la OMS: reducción del 90% de las muertes causadas por la TB y reducción de la incidencia de la TB en un 80% entre 2015 y 2030.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2021. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Licence: CC BY 3.0 IGO
- Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;108:300–5.

Programa de TB Barcelona: 35 años y diversos factores inesperados en contra

Pere Simón¹, Joan Pau Millet^{1,2,3}

¹Programa de TB de Barcelona. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ²CIBER de Epidemiología y salud Pública (CIBERESP). Barcelona.

³Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Joan P. Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat

¿Por qué un programa de control de la TB?

Un buen programa de control de la tuberculosis (TB) requiere que se notifiquen y diagnostiquen los casos de forma precoz, seguir un tratamiento y seguimiento adecuado y la realización del estudio de sus contactos. Conocer el perfil de la población más vulnerable a la que afecta, realizar el cribado de poblaciones de riesgo y la detección de brotes epidémicos es también esencial para su prevención y control. Para ello, la participación de diferentes actores actuando de forma coordinada bajo el paraguas de Salud Pública (SP) es fundamental, así como realizar una investigación aplicada que permita conocer la población y evaluar las diferentes intervenciones. Los actores a los que nos referimos van desde epidemiólogos, clínicos, microbiólogos, enfermería de Salud Pública, enfermeras gestoras de casos, agentes de salud, hasta agentes sociales, equipos de tratamiento directamente observado, equipos en prisiones o directores, gestores o los mismos políticos. Adaptar cada programa a cada momento y contexto estando atento al perfil cambiante de la población a la que afecta la TB, es un aspecto clave sin el cual corre el riesgo de acabar siendo ineficiente¹⁻³.

Contexto y nacimiento del programa de TB

En Barcelona el programa de prevención y control de la tuberculosis (PPCTB) nace hace 35 años de mano del Dr. Joan Caylà en lo que entonces era el Institut Municipal de Salut (IMS), ahora Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB) dependiente del Ajuntament de Barcelona. A mediados de los años 80 en toda España había una importante subnotificación, una alta mortalidad y alto porcentaje de abandono del tratamiento con importantes dificultades para el seguimiento de los casos y un muy deficiente estudio de contactos. Por si no fuera suficiente, nos encontrábamos, como en el resto del mundo, en plena ex-

pansión de la pandemia de SIDA donde para frenar el incremento descontrolado de casos, no existía tratamiento. La irrupción de la heroína endovenosa que favorecía en nuestras ciudades las infecciones por VIH y hepatitis entre otras enfermedades infecciosas transmisibles hacía estragos con su alta mortalidad asociada sobre todo entre la población más vulnerable.

La creación del PPCTB tuvo como pieza clave desde sus inicios, la figura de enfermería de SP. A esta, se le sumaron tras la declaración de la OMS en 1993 de la TB como emergencia mundial de SP, los equipos de tratamiento directamente observado (TDO) ya fuera mediante ingreso de larga estancia en Serveis Clínics, en la propia comunidad (ETODA), o en los mismos centros de TB Drassanes o en los CAS o Prisiones^{1,2}. Posteriormente, a partir del año 2000, la incorporación de los agentes de salud (ACS) y de las enfermeras gestoras de casos trabajando en las Unidades Clínicas de los grandes hospitales, configuraron la tela de araña que permite identificar, tratar i seguir a los casos y contactos de TB en la ciudad²⁻⁴. Tras todos estos años se han notificado al programa más de 33.500 casos de TB con un predominio de hombres (67%) y con una mediana de edad de 34 años. El 70% de los casos se han dado en población autóctona y como factores de riesgo, el 21% han tenido un consumo excesivo de alcohol, el 41% han sido fumadores y el 13% usuarios de drogas inyectadas. El 6,1% de los casos se han dado entre personas sin hogar, el 4,7% entre diabéticos y el 16% en personas infectadas por el VIH. El 76% han tenido TB Pulmonar y el éxito del tratamiento ronda el 85%.

Amenazas para el control de la TB

Desde 1987 han sido diversos los factores, inesperados o no, que han puesto en jaque al PPCTB y por tanto al control de la enfermedad. Muchas de ellas han sido muy globales con lo que seguro que han sido amenazas que han afectado también

a otras ciudades y contextos en Catalunya, España y muy probablemente muchas más ciudades europeas.

Protección de los más vulnerables

Probablemente el factor más relevante y amenaza para la existencia de todo programa de control de TB y cimiento de todo sistema sanitario es el contar con una cobertura sanitaria universal y gratuita. Si el sistema sanitario no cubre enfermedades como la TB, se está favoreciendo la transmisión y diseminación de esta enfermedad. En 2012, en plena crisis económica en España, el RD16/2012 impulsado por el gobierno del momento, pretendía dejar sin cobertura sanitaria gratuita a las personas inmigradas sin documentación⁵. En Catalunya y otras comunidades, esta exclusión no llegó a hacerse efectiva gracias a una legislación especial que evitaba esta exclusión. Un estudio poblacional de las personas inmigrantes indocumentadas atendidas en los centros de atención primaria de Catalunya en el periodo 2010-2013 mostró cómo enfermedades infecciosas como la TB o el VIH podrían llegar a ser del orden de 2 a 4 veces más frecuentes en inmigrantes excluidos por el sistema sanitario comparados con los que no eran excluidos de cobertura⁶. Es un buen ejemplo de cómo una decisión política inadecuada puede afectar enormemente, entre muchas otras cosas, al control de la TB en la población.

Factores de riesgo de infección y enfermedad

A nivel del individuo, amenazas para un buen control de la TB son los bien conocidos factores de riesgo individuales relacionados a los hábitos tóxicos de la propia persona, inherentes a la misma sociedad. El consumo excesivo de alcohol, de tabaco y el consumo de otras drogas por diferentes vías, son de manera sistemática, factores bien conocidos que están asociados ya sea a mayor riesgo de infección latente (ITL) como asociados a mayor probabilidad de evolución a TB, a incumplimiento del tratamiento en muchos de los casos o a tener una recurrencia ya sea por reactivación endógena o reinfección exógena⁷. Puesto que muchos de estos hábitos se dan en personas con mayores dificultades para cumplir con el tratamiento, la no existencia de equipos de TDO en cualquier programa de TB o un buen programa de TB en prisiones es una amenaza para su buen control. Así pues, todo programa que no tenga en cuenta o conozca bien el perfil de la población a la que afecta la TB, se verá amenazado o a riesgo de tener un aumento en el número de casos¹. Más aún, el abordaje social de muchos de sus casos es también una pieza fundamental de todo programa. La falta de este abordaje supone una seria amenaza para cualquier programa de TB.

Otros factores que han demostrado ser una amenaza para un buen control de la TB han sido los propios relacionados con la

coexistencia junto a la TB de enfermedades altamente prevalentes en la población que producen afectación directa del sistema inmunitario del individuo como son la co-infección TB-VIH o la TB-diabetes⁷, o más raramente pero no menos importante, los cada vez más frecuentes tratamientos de enfermedades autoinmunes, los trasplantes o tratamientos inmunosupresores donde también se altera la fisiopatología de la infección-enfermedad. La mayoría de estos casos se pueden beneficiar de un cribado y tratamiento de la infección latente para evitar, llegado el momento, la progresión a enfermedad.

Enfermedades emergentes, su manejo y tratamiento

Al igual que la aparición de enfermedades emergentes como en los 80-90's el VIH pueden descontrolar o incrementar el número de casos, nuevas infecciones y muertes, la llegada de nuevos tratamientos pueden ayudar enormemente a su control. Así se observó con el VIH y la aparición de los TARGA gratuitos en los años 1995-97 que contribuyeron no solo a disminuir la incidencia de TB, sino también reducir la transmisión de ambas infecciones y su mortalidad asociada. Ahora necesitamos realizar un paso más y extender la política del *Test & Treat* de la infección latente para todos los pacientes coinfectados y pautar su tratamiento y evitar así el riesgo de infección y evolución a enfermedad.

La aparición de la TB multirresistente (MDR) en los años 90 y la extremadamente resistente (XDR) a partir del 2000 suponen una importante amenaza mundial para los programas de control. Tras apenas 25-30 años de su aparición, se estima que cada año existen alrededor de 500.000 nuevos casos en el mundo donde la curación apenas llega al 69%. Más aún, se estima que durante la pandemia de la COVID-19 ha disminuido un 15% la inclusión de pacientes en pautas de tratamiento de X/MDR⁷. En nuestro país, hoy por hoy, la MDR aunque amenaza de serlo, no es un problema de salud pública en parte gracias al uso de dosis fijas medicamentosas (DFM) con los fármacos de primera línea y la indicación de TDO. Sin embargo, a nivel global es un problema de primera magnitud. El 50% de casos son MDR primarias (personas que nunca han recibido tratamiento previamente) lo que indica que existe una importante transmisión activa de cepas multirresistentes a nivel de la población. Para hacerle frente, requerimos de programas de TB vigilantes, preparados, fuertes y bien coordinados que cuenten con nuevas técnicas diagnósticas en los laboratorios y nuevos antibióticos. En este sentido, la limitación en el acceso y financiación por el sistema público de los nuevos tratamientos tanto para la TB pansensible o tratamiento de la ITL (Rifapentina) como para la TB M/XDR (Bedaquilina/ Delamanida/

Pretomanida) supone una amenaza tanto para los pacientes como para el control de la enfermedad. De la misma manera, el desabastecimiento sistemático de fármacos de primera línea, la falta de la existencia de DFM para los nuevos fármacos nos puede llevar a una mala adherencia de los pacientes y a la aparición de resistencias a los nuevos fármacos. De la misma manera, se requieren formulaciones y sus combinaciones adecuadas para los niños/as con TB, imprescindible para mejorar su adherencia, facilitar la dispensación y disminuir los errores en la dosificación y sufrimiento y molestias para menores, familiares y terapeutas.

La irrupción de enfermedades emergentes como la COVID-19 ha supuesto una seria amenaza para el control de la TB. A nivel local este impacto no ha sido bien establecido, pero a nivel global la OMS ha estimado una disminución en la detección de los casos del 18% y un aumento de la mortalidad durante la COVID-19 en los 16 países con disminución en la detección de casos en 2020⁸. Tras la llegada de la COVID-19, la emergencia y necesidad de actuación prioritaria con una limitación en los recursos humanos y económicos ha llevado a una disminución de las actividades de vigilancia epidemiológica y de control que han supuesto tanto a nivel global como local, un peor seguimiento epidemiológico y clínico de los casos, una disminución en la notificación de los casos, un mayor retraso diagnóstico, una menor realización del estudio de contactos, mayor transmisión entre convivientes, una menor detección de brotes epidémicos y una disminución en las actividades de cribados de poblaciones de riesgo^{9,10}.

Crisis económica, climática y movimientos migratorios

Es incuestionable que aspectos globales como la crisis económica, los viajes internacionales, los movimientos migratorios o incluso la misma crisis climática han condicionado y condicionarán enormemente por diferentes vías las incidencias de TB a nivel local por lo que los programas de control deben pensar en estrategias para detectar y tratar precozmente los casos y realizar adecuadas actividades de cribado¹¹. Respecto a la población recién llegada, en Barcelona, el porcentaje de personas inmigradas pasó del 3% en el año 2000 al 21% en 2021, la mayoría proveniente de países de alta incidencia de TB¹². Este aspecto cambió la epidemiología de la enfermedad en la ciudad no solo por tratarse de personas con mayores prevalencias de ITL sino por las malas condiciones de vida. En este sentido dos datos son relevantes. Por un lado, que más del 50% de las personas recién llegadas desarrollan la TB cuando llevan más de 5 años de residentes y por otro lado que muchas de ellas se infectan por cepas circulantes fruto de las condiciones de vida a las que se ven sometidas¹³. Por todo ello es fundamental que

todo programa incorpore figuras tan esenciales como los ACS o los mismos servicios sociales que deberían coordinarse, como hemos comentado, con los diferentes actores del programa.

Otra amenaza para los programas de TB son la llegada de personas desplazadas o refugiadas de guerra. Recientemente, a raíz de la guerra de Rusia contra Ucrania, la OMS alertado sobre la interrupción de miles de tratamientos de la TB y el riesgo de desarrollo de la enfermedad entre los miles de refugiados de guerra que están llegando a los países de acogida. En este sentido, se estima que, en Barcelona, con la llegada a fecha de octubre de 2022 de unos 23.000 refugiados (157.000 en toda España), se esperaría encontrar unos 10 casos de TB, 3 de ellos X/MDR¹⁴. Por todo ello, llevar a cabo la búsqueda activa de casos entre las personas inmigrantes recientes de países de alta incidencia, entre las personas sin domicilio fijo o las personas refugiadas es una actividad fundamental que debe incorporar todo programa de TB para disminuir el retraso diagnóstico y por tanto la transmisión de la enfermedad.

Sobrecarga en los Servicios de Vigilancia

En estos 35 años los Servicios de Vigilancia Epidemiológica (SVE) ha tenido que hacer frente a la sobrecarga de trabajo fruto del aumento en el número de enfermedades sobre las que hacer la vigilancia y establecer las medidas de control. Por ejemplo, en 1996 el Decreto 395/1996 obligaba a realizar la vigilancia de 9 enfermedades urgentes, 28 individuales y 11 numéricas¹⁵. Tras varias Órdenes y Decretos, en 25 años en Catalunya se ha pasado de 48, a tener que realizar la vigilancia de 79 enfermedades (20 urgentes, 36 individuales y 23 Microbiológicas) (Orden SLT/205/2019) sin apenas poder contar con un aumento en el número de personal médico, de enfermería o administrativo¹⁶. Más aún, en el caso de Barcelona, la aparición de importantes brotes epidémicos (Legionela en el 2000, Hepatitis A en 2004, Sarampión en 2006-2007, GEA por agua embotellada en 2015, brote de carne mechada en 2019,...), emergencias de Salud Pública de la OMS (Gripe A H1N1 en 2009, Poliovirus en 2014, Ébola y Zika en 2014-2016, COVID-19 en 2020 o la Viruela del mono en 2022) o Alertas (Colera en Cuba en 2012, MERS-CoV en Oriente Próximo en 2012, Polio salvaje en 2013, rabia importada en 2013, Gripe aviar H7N9 en 20013, MERS CoV Cores Sur en 2015, Fiebre Crimera Congo en 2016, identificación de *A.aegyptus* y *japonicum* en Fuenteventura y Asturias en 2017, Poliovirus tipo 2 derivado de vacuna en 2022) han obligado a dedicar personal y recursos a su vigilancia en detrimento de la TB o el VIH/ITS, entre otras.

Como no puede ser de otra manera, la tendencia es a implicar cada vez más a los SVE en la vigilancia, de cada vez más

enfermedades lo que si no lleva a un aumento en los recursos, podrá repercutir negativamente en las actividades de vigilancia y control de la TB. Más aún, el lento declive de la incidencia de TB, totalmente insuficiente para cumplir con los objetivos de la OMS para el 2035⁷, puede hacer que la TB sea vista como una enfermedad no prioritaria para el Sistema de Salud por parte no sólo de políticos sino también por parte de gestores, gerentes, directores sanitarios...¹⁷, algo completamente fuera de lugar si tenemos en cuenta su alta morbilidad global y el impacto a nivel local sobre colectivos especialmente vulnerables donde no solo no hay declive sino en el que se mantienen incidencias muy altas también en nuestro contexto.

Factores inesperados que se traducen en oportunidades

Pero las diferentes amenazas en muchas ocasiones pueden suponer una buena oportunidad para mejorar lo que ya existe. En este sentido, la expansión de la pandemia del VIH aceleró la investigación en tiempo récord para obtener tratamientos seguros y eficaces que llegaron a la población de manera gratuita lo que cambió también la supervivencia y el perfil de los pacientes afectados por TB⁷. La baja adherencia al tratamiento detectada desde los inicios del programa y la importante problemática social asociada a los casos hizo abrir el centro de TB *Serveis Clínics* referente para casos de TB y crear equipos de TDO en algunas de las zonas con mayor incidencia de la enfermedad en Cataluña, o a la inclusión del TDO en los programas de metadona lo que ha llevado a mejorar el cumplimiento y el seguimiento de pacientes complicados desde los años 90.

La incorporación de la figura de ACS fue esencial para el PPCTB con lo que creemos que es fundamental su incorporación en contextos con alta inmigración de personas de países de alta incidencia que además viven en condiciones de pobreza en el país de acogida. La incorporación de personal de enfermería gestora de casos en las unidades de TB o en prisiones favorece enormemente la mejor coordinación tanto dentro del propio centro u hospital como con los agentes externos ya sea Salud Pública, equipos de TDO o ACS¹⁴.

Conocer el perfil de población más vulnerable a tener TB y la que tiene incidencias más altas nos ayudará a establecer las prioridades para elaborar estrategias de cribado poblacional tanto de TB como de ITL y acortar la transmisión comunitaria de la enfermedad. Más aún, la existencia de asentamientos o la llegada reciente de refugiados, etc... nos obliga a realizar desde Salud Pública intervenciones dirigidas a detectar lo antes posible los casos de TB e iniciar tratamiento, favoreciendo así la integración de la persona al sistema sanitario y la detección de otras enfermedades.

La llegada inesperada de la COVID-19, entre muchas otras cosas imposible de valorar aquí, también nos ha aportado y ha servido para que tanto los profesionales sanitarios como la población en general sepa de la importancia, también para otras enfermedades, del aislamiento de las personas enfermas o de realizar un correcto estudio de contactos para prevenir la enfermedad y/o diagnosticarla de manera temprana¹⁸. Confiamos que ayudará a los futuros enfermos a entender la importancia del estudio de contactos.

Necesidades y perspectivas futuras

Algunas de las amenazas para los programas de TB desafortunadamente, no se han traducido en mejoras y siguen poniendo en jaque a la vigilancia y la implementación de las actividades de control. Todo programa requerirá de un sistema de información rápido y automatizado, de personal bien formado conocedor del sistema sanitario y que sepa coordinarse de manera eficiente. Para ello se necesitan recursos económicos y humanos y colocar a la TB en el espacio que le corresponde como prioridad de Salud Pública de primer orden.

Tenemos el gran reto de extender actores tan fundamentales para un programa de TB en todo el país como son los equipos de TDO, los ACS, las gestoras de casos y reforzar la vigilancia desde SPI⁴. La incorporación de la figura de trabajador social dentro de los programas debería de ser ya una realidad, lo que favorecería la adherencia al tratamiento y el cubrir mejor las necesidades sociales que presentan muchos de los pacientes con TB.

Es urgente realizar un buen censo y estudio de contactos como mínimo a todos los casos de TB pulmonar, mejorar la notificación, disminuir el retraso diagnóstico e introducir la secuenciación genómica completa tanto para mejorar el EECC como para ayudar en la detección y el estudio de brotes epidémicos o el seguimiento de cadenas de transmisión, entre otros¹⁹⁻²³. Como hemos comentado, la llegada de nuevos fármacos seguros y eficaces, siempre financiados por el SNS para el tratamiento de la TB e ITL es ya urgente. Bedaquilina, Delamanid, Pretomanida, Rifapentina,... permitirán acortar el tiempo de tratamiento no solo de la TB resistente sino también la sensible y el tratamiento de la ITL. La incomprensible ruptura sistemática de stock de medicamentos esenciales de primera línea en la que nos hallamos inmersos los últimos años debería llegar ya a su fin.

Nuevas tecnologías como la telemedicina o el TDO mediante video puede facilitar la adherencia, el seguimiento y el cumplimiento del tratamiento en un contexto de alta movilidad de gran parte de los pacientes que dificulta muchas veces el buen seguimiento. Mejorar la coordinación entre países con el cada vez más frecuente desplazamiento de pacientes es aún

una asignatura pendiente. Por último, necesitamos incorporar la evaluación de las intervenciones de los programas a partir de la investigación operativa²⁴. Ésta nos permite conocer no solo el perfil de la población con TB sino evaluar las mejores estrategias para intentar se siempre lo más eficientes posible.

De la visión global a la acción local

Estamos a punto de alcanzar el récord de población mundial con casi 8 mil millones de personas y más del 50% de éstas residen en grandes ciudades. Alrededor de ¼ parte está infectado por el bacilo de Koch y es por tanto reservorio y, de no tratarse, fuente de futuros casos de TB. En un mundo globalizado con un crecimiento poblacional continuo, con un aumento en los viajes internacionales, nuevas crisis económicas, humanitarias y climáticas llevará a un aumento de la pobreza y de los movimientos migratorios tanto de personas como de vectores y reservorios lo que llevará a la aparición de nuevas enfermedades emergentes o a la re emergencia de otras ya olvidadas. La TB, de no remediarlo, seguirá siendo la enfermedad infecciosa con mayor carga de morbilidad en el mundo. En definitiva, no se puede luchar contra la TB de manera eficiente si no entendemos su gran relación con la especie humana y se invierte en programas de TB multidisciplinarios y bien coordinados. Más aún, es fundamental combatir algunos determinantes clave como la pobreza estableciendo políticas sociales distributivas que favorezcan las poblaciones más vulnerables desde el punto de vista económico y social. *Mycobacterium tuberculosis* nos conoce perfectamente y se ha sabido blindar en estos miles de años de convivencia, de una manera excelente. Necesitamos tener una visión global del problema y saber aplicar en el ámbito local de cada programa de TB las medidas más adecuadas. Sólo así podremos hacer frente a los importantes retos presentes y futuros que nos plantea este incómodo compañero de viaje.

Bibliografía

1. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med*. 2011;28(9):127.
2. Marco A, Solé N, Orcau A, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in inmates recently incarcerated in a men's prison in Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(1):60-4.
3. Millet JP. Basic characteristics for a good tuberculosis prevention and control programmes currently in Spain. *Rev Esp Sanid Penit*. 2021;23(1):6-8.
4. Ospina JE, Orcau À, Millet JP, et al. Epidemiology of Tuberculosis in Immigrants in a Large City with Large-Scale Immigration (1991-2013). *PLoS One*. 2020;15(9):e0238963.
5. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y Seguridad de sus prestaciones. Publicado en *BOE* núm. 98, de 24/04/2012. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>
6. Prats-Urbe A, Bruguera S, Comet D, et al. Evidences supporting the inclusion of immigrants in the universal healthcare coverage. *Eur J Public Health*. 2020;30(4):785-787.
7. Global tuberculosis report 2021. World Health Organization, Geneva 2021. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
8. COVID-19 Pandemic and Tuberculosis. Disponible en: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/covid-19>
9. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis*. 2021;108:300-305.
10. Godoy P, Parrón I, Barrabeig I, et al. Transmission of Tuberculosis in Catalonia (Spain) Working Group. Impact of the COVID-19 pandemic on contact tracing of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur J Public Health*. 2022;32(4):643-647.
11. Prats-Urbe A, Orcau A, Millet JP, et al. Impact of socio-economic inequities on tuberculosis in a Southern European city: what is the effect of the recession? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(1):45-51.
12. La població estrangera a Barcelona. Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat). Disponible a: <https://www.idescat.cat/poblacioestrangera/?geo=mun%3A080193&b=10&lang=es&t=2021>
13. Borrell S, Español M, Orcau A, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Jun;16(6):568-74.
14. Ukraine Refugee Situation. Operational Data Portal. Disponible en: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine>
15. Decreto 1996 Decret 395/1996, de 12 de desembre, pel qual s'estableixen els procediments de notificació de les malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics al Departament de Sanitat i Seguretat Social. Disponible en: <https://portaljuridic.gencat.cat/ca/document-del-pjur/?documentId=132675>
16. Ordre SLT/205/2019, de 19 de novembre, per la qual s'actualitzen les malalties de declaració obligatòria. Disponible en: <https://cido.diba.cat/legislacio/9443857/ordre-slt2052019-de-19-de-novembre-per-la-qual-sactualitzen-les-malalties-de-declaracio-obligatoria-departament-de-salut>
17. Caylà JA, Jansà JM. ¿Cuánta tuberculosis queremos? *Rev Esp Salud Pública*. 2000; 74:449-50.
18. Millet JP. Amenazas de la pandemia de la COVID-19 en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. *Rev Enf Emerg* 2020;19(3):199-205.
19. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, et al. Study ECUTTE. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10(1):121.
20. Seminario A, Anibarro L, Sabriá J, et al. Study of the Diagnostic Delay of Tuberculosis in Spain. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(6):440-442.
21. Xu Y, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, et al. High-resolution mapping of tuberculosis transmission: Whole genome sequencing and phylogenetic modelling of a cohort from Valencia Region, Spain. *PLoS Med*. 2019 Oct 31;16(10):e1002961.
22. Bruguera S, Roldán L, Rodrigo T, et al. Organization of Tuberculosis Control in Spain: Evaluation of a Strategy Aimed at Promoting the Accreditation of Tuberculosis Units. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020 Feb;56(2):90-98.
23. Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, et al. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015;15:295.
24. Rodrigo T, Caylà JA; Grupo de Trabajo para Evaluar Programas de Control de Tuberculosis. Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 2003 Sep 27;121(10):375-8.

How to win the War against TB. Breaking news from Ukraine

Andrii Dudnyk

Associate Professor at the Department of Tuberculosis, Clinical Immunology & Allergy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Ukraine. National expert on clinical monitoring, Public Health Center MoH of Ukraine, Visiting researcher Serveis Clinics, Barcelona.

Correspondencia:

Andrii Dudnyk

E-mail: andriidudnyk@vnmue.edu.ua

Ongoing Russian invasion of Ukraine has resulted in the biggest humanitarian disaster after II World War. It has also provoked unprecedented migration waves with millions of refugees in European region and internally displaced persons. Over 140 thousand refugees from Ukraine have been registered for temporary protection in Spain¹. About 1000 health care facilities were destroyed since 24.02.2022 throughout Ukraine with estimated economic losses of 2.5 billion US dollars (Kyiv School of Economics). However, health care system of Ukraine continues to function and even to implement innovative and a person-centered approach in tuberculosis (TB) management.

Since 2021 modified shorter fully oral regimen has been successfully implemented in Ukraine for majority of patients with multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) under operational research conditions. All those patients selected into operational study were provided with regular active drug safety monitoring, management of adverse events, concomitant screening for and treatment of viral hepatitis. A recent survey estimated that the median cost of shorter regimen (including bedaquiline for 6 months) for MDR/RR-TB in Ukraine was from 5 to 12 times less expensive compared to high-income countries in Europe². Moreover, Ukraine is a pioneer country for groundbreaking new BPaL-based (consisting of pretomanid, bedaquiline and linezolid) six-month regimen for patients with MDR-TB and additional fluoroquinolone resistance. 46 out of 55 TB patients from the first cohort recruited into the BPaL study completed their six-month treatment and were sputum negative at the time of the assessment³.

A cross-sectional countrywide survey of 600 TB patients who had been on treatment was conducted using a standardised questionnaire from September 2021 to February 2022 evaluating access barriers to tuberculosis care. The mean total patient's medical costs from beginning of symptoms to the end of TB treatment were 27.6

(95%CI 7.1;48.1) Euro per patient while the mean total non-medical costs were 39.2 (95%CI 0;104.7) Euro per patient (T test, $p=0.576$) — equivalent to 6.1% and 8.7% respectively of average monthly wage in Ukraine (about 451.0 Euro for the corresponding period).

Even though the economic challenges at the time of war the MoH of Ukraine was able to purchase 168 tablets for video supported treatment of TB and 6 portable X-ray machines for regional TB hospitals. As a result of routine implementation of new XDR GeneXpert cartridges the average time between the detection of resistance and the treatment initiation for patients with pre-extensively drug resistant TB was shortened in few times to 4.2 days⁴. In September 2022 rifapentine was purchased for the first time with national funds allowing to prevent TB with innovative and short regimens. Healthcare facilities have been provided with 590 Starlink satellite internet stations of the American company SpaceX for non-stop access to high-speed internet (MoH of Ukraine, 2022). Finally, the project treatment⁴ukraine funded by the European Union was launched to facilitate Ukrainians living with TB, HIV, viral hepatitis or taking opioid substitution therapy to find healthcare services within the Europe.

Bibliography

1. Lives on hold: intentions and perspectives of refugees from Ukraine. Regional intentions report #2. September 2022. UNHCR Regional Bureau for Europe. <https://data.unhcr.org/en/documents/details/95767>
2. Günther, Gunar *et al.* "Availability and costs of medicines for the treatment of tuberculosis in Europe." Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, S1198-743X(22)00394-9. 10 Aug. 2022, doi:10.1016/j.cmi.2022.07.026
3. Lytvynenko N. (2021) October 21. BPaL regimen for treatment of highly drug-resistant tuberculosis under operational research conditions: Ukraine experience, safety, and end of treatment outcomes [Conference presentation]. Union Conference 2021.
4. National Response of HIV, TB, VH and SMT Programs to full-scale Russian invasion. Public Health Center. 2022

MESA: GESIDA

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Medicina Interna. Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.*
Marta Navarro. *Infectóloga. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Parc Taulí. Sabadell.*

Situación actual de la TB en VIH+ en España

María Velasco Arribas

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Correspondencia:

María Velasco Arribas

E-mail: mvelascoa@salud.madrid.org

De dónde venimos

La epidemia de infección por VIH en España en las décadas 1980 y 1990 estuvo dominada por el uso de drogas en grandes ciudades¹. Las malas condiciones socioeconómicas de este grupo de pacientes y la inmunosupresión importante por ausencia de tratamiento antiviral eficaz contribuyeron a un importante rebote de la tuberculosis en España en ese momento. Son numerosas las cohortes y series de casos que muestran la elevada prevalencia de tuberculosis extrapulmonar y en distintas localizaciones entre los pacientes con infección por VIH, prueba de la importante interacción entre las dos infecciones.

Después del año 2000, las condiciones socioeconómicas más prósperas, las diferentes medidas para controlar la epidemia de consumo de drogas inyectadas y el tratamiento antirretroviral capaz de mantener la carga viral del VIH indetectable condujeron a un progresivo descenso de los casos de tuberculosis entre la población con infección por VIH, aunque las cifras de incidencia continuaron en un rango elevado. Es en este periodo cuando los diagnósticos de tuberculosis e infección por VIH empiezan a ser más frecuentes en la población inmigrante procedente de Latinoamérica, África y Europa del Este, que aumenta de forma progresiva en este periodo. En esta población inmigrante el diagnóstico simultáneo de coinfección fue muy frecuente (83,3%)².

Existe un periodo en esta década en el que se observa un patrón mixto de la epidemia, con un solapamiento de coinfección VIH y tuberculosis entre usuarios de droga endovenosa y pacientes inmigrantes. Datos de CoRIS de 2010 muestran una incidencia de tuberculosis entre 12,1 a 14,1/1.000 personas-año,

estando la tuberculosis asociada con bajo nivel educativo (RR 2,65, 95%CI 1,73–4,07), ser africano subsahariano (RR 3,14, 95%CI 1,81–5,45) o usuario de drogas endovenosas (RR 2,11, 95%CI 1,20–3,69) entre otros.

Cómo estamos ahora

Diversas medidas puestas en marcha en los últimos años han contribuido a mejorar las cifras de elevada incidencia de coinfección. Entre ellas, la estrategia de aumentar el cribado y diagnóstico de la infección por VIH, iniciar el tratamiento antiviral más precozmente, la mejora en los métodos diagnósticos de tuberculosis, el uso de tratamientos antituberculosos con 4 drogas en la fase intensiva y la supervisión de la adherencia al tratamiento, especialmente en los pacientes de más alto riesgo³. Además, el descenso de inmigración en determinados periodos contribuyó al descenso en la incidencia de la coinfección VIH-tuberculosis⁴. También el tratamiento de la infección tuberculosa latente ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad por tuberculosis activa entre la población con infección por VIH.

La incidencia estimada en España de infección por VIH entre los casos incidentes de tuberculosis (nuevos o recidivas) fue de 8% (2,5–16,0) en 2015. El descenso en los casos de tuberculosis entre pacientes con infección por VIH ha seguido decayendo en los últimos años. Así, en el año 2019, los casos notificados de tuberculosis en España fueron en total 6,42 por 100.000 habitantes³. La proporción de casos nuevos de tuberculosis que tenían diagnóstico de infección por VIH en España fue de 3,62% en 2019³. Las comunidades donde el porcentaje de coinfección fue más

elevado fueron Extremadura (6,82%), Madrid (6,1%) y Canarias (4,37%), aunque hay que señalar que el descenso sostenido se ha objetivado en toda la geografía española³.

A pesar del gran descenso en el número de casos de tuberculosis asociados o no a la infección por VIH, esta infección sigue siendo la segunda enfermedad definitoria de sida en España. En el periodo 2012-2020, la tuberculosis de cualquier localización alcanzó el 16,8% de los casos¹.

¿Será importante en el futuro?

La tuberculosis continúa representando una causa muy importante de morbilidad en las personas que viven con VIH. Es preciso mantener el esfuerzo de cribado de ambas infecciones y tratamiento precoz para evitar que se vuelva a producir un repunte en los casos de tuberculosis y progrese la reducción en la incidencia de coinfección.

Los últimos datos de cribado de infección tuberculosa en personas que viven con VIH dejan un amplio margen de mejora, ya que el cribado apenas llega a la mitad de los casos, (53,9%)⁵. Desafortunadamente, los pacientes con mayor riesgo como aquellos con bajo nivel educativo, usuarios de drogas o pacientes con cifras de CD4<200%/μL eran los que tenían mayor frecuencia de cribado de infección tuberculosa incompleto⁵.

Por otro lado, la proporción de casos nuevos de tuberculosis en los que se llegó a conocer el status de infección por VIH en

España fue de 63% en 2015⁴ y 70,84% en 2019³, lejos del 100% deseable dada la gran morbi-mortalidad que implica la coinfección.

Si a estos datos de bajo nivel de alerta en el cribado, se añade el retraso diagnóstico en la infección por VIH y el diagnóstico de infección más avanzada en la población inmigrante, es claro que se necesita reforzar el nivel de atención para cribar, diagnosticar y tratar la coinfección tuberculosis – VIH y evitar que se repitan las cifras del pasado en los próximos años.

Bibliografía

1. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis-DG de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2021.
2. Velasco M, Castilla V, Cervero M, *et al*. The changing pattern of tuberculosis and HIV co-infection in immigrants and Spaniards in the last 20 years. *HIV Medicine*. 2008 Apr;9(4):227-233.
3. Indicadores año 2019. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España.
4. López-Medina EM, Sainz T, de Ory SJ, *et al*. Tuberculosis in a Spanish cohort of children living with HIV: the CHOTIS study (Childhood HIV & TB study). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Mar 1;24(3):303-9.
5. Suárez-García I, Alejos B, Delgado E, Rivero M, Pineda JA, Jarrin I; Cohort of the Spanish HIV/AIDS Network (CoRIS) study group. How well are we performing the initial assessment of HIV-positive patients? Results from a multicentre cohort in Spain. *HIV Med*. 2020 Feb;21(2):128-34.

Tuberculosis and HIV in the WHO European Region

Masoud Dara

Honorary Senior Lecturer, Queen Mary University of London.

Correspondencia:

Masoud Dara

E-mail: daram@who.int

Introduction

The WHO European Region comprises 53 countries and is home to over 900 million people. The countries of the region are very diverse in terms of gross national income, development index, and health system structures. These as well as diverse pre-

ventive, diagnostic and treatment approaches have led to distinct epidemiological situations of TB and HIV in eastern and western parts of the region. WHO and ECDC collect and publish detailed surveillance and monitoring data on TB and HIV of the region on a yearly basis. The following abstract is primarily based on those data.

Tuberculosis surveillance Data

In 2021, an estimated 231.000 people with active TB, including 29.000 TB and HIV coinfecting individuals were occurred in the region. The WHO Regional Office for Europe has identified 18 high countries* as high TB priority countries. These countries carry more than 80% of the TB burden in the region. TB incidence rate in these countries is five times more than the average in the European Union and European Economic Area (EU/EEA) (WHO Regional Office for Europe 2020). The region has been hit hard by COVID-19 pandemic early on, which led to negative impact on TB notification which decreased by 35,5% during second quarter of 2020 in comparison to second quarter of 2019 (Dara 2020).

Since 2000, TB incidence and mortality were decreasing at about 5% and 10% respectively in the WHO European region, which were among the fastest decline among all WHO regions (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022). The overall notification in 2020 was 24% decreased in comparison to 2019 (from 216.000 to 164.000). The WHO European Region has one of the highest rates of drug resistant TB. Prevalence of rifampicin resistant and multi drug resistant (TB RR/MDR-TB) among new and previously treated bacteriologically confirmed pulmonary TB cases was 23,1% and 55,2% respectively (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022). The majority of TB patients are tested for HIV in the Region (93% in 2020) with 15% of them reported as HIV positive). Treatment success has increased slightly; however, they are well below the regional and global targets. Successful treatment outcome for both incident TB and RR/MDR-TB cohorts were 76,5% and 55,9% respectively (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2022).

HIV surveillance data

Similar to TB, the epidemiological situation of HIV infection varies across the countries of the WHO European Region. The latest available data in 2020 indicate that 104.765 newly diagnosed HIV infections were reported in 46 of the 53 countries in the WHO European region, with over 80% of them in eastern part of the region. This corresponds to a crude rate of 11,8 newly diagnosed infections per 100.000 population in the region. The new HIV infection diagnosis was highest in the east (32,6 per 100.000 population), lower in the west and the EU/EEA (3,7 and 3,3 per 100.000, respectively) and lowest in the centre (2,3 per 100.000). The highest rates of new HIV infection were reported from Russian Federation (40,8), followed by Ukraine (37,5) (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021). The UNAIDS estimates

that from 36 million people living with HIV in the world, 1,8 million people are from eastern Europe and central Asia, and only about half of them receiving antiretroviral treatment (UNAIDS 2022).

HIV services, particularly the diagnostic ones were hampered in 2020 due to COVID-19 pandemic. On average, countries reported a 20% reduction in case detection in 2020 compared to the earlier years (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021). Sexual transmission between men is the most common mode in the EU/EEA and west, while heterosexual transmission and injecting drug use were the main reported transmission modes in the East of the Region. In 2020, 7.721 people were reported as diagnosed with AIDS in the region, mainly in eastern Europe and central Asia) (ECDC, WHO Regional Office for Europe 2021).

Discussion and conclusion

Despite the progress in access to diagnosis and treatment, there are significant challenges particularly persistently high rates of drug resistant TB and increasing HIV new infections due to inadequate prevention, treatment and care in eastern Europe. COVID-19 pandemic and Russia's war in Ukraine have added further complexities to these important public health challenges. More collaboration between scientists, public health officials and communities and adequate resources across the Region are needed to maintain the region's robust surveillance system, and scale up people-centred models of prevention, diagnosis, treatment and care to meet the regional and global targets of ending TB and AIDS by 2030.

Bibliography

1. Dara M, Kuchukhidze G, Yedilbayev A, Perehinets I, Schmidt T, Van Grinsven WL, *et al.* Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2021;26(24):2100231. Available in: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100231>
2. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Licence: CC BY 3.0 IGO. 2022.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe – 2020 data. Stockholm: ECDC; 2021.
4. UNAIDS. In danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
5. WHO Regional Office for Europe. Final report on implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016– 2020. Copenhagen. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2020.

*18 high priority countries for TB: Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan

Aspectos farmacológicos e interacciones de los fármacos anti-TB en VIH

Montserrat Tuset¹, Iria Carro¹, Esteban Martínez-Chamorro²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Montserrat Tuset

E-mail: mtuset@clinic.cat

Las rifamicinas (rifampina, rifabutina y rifapentina) son un pilar fundamental para el tratamiento. Rifabutina puede administrarse con o sin comidas. En cuanto a la rifampicina, su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$), relacionada con la actividad, fue un 36% menor en presencia de comidas grasas, por lo que se administrarla en ayunas. En caso de intolerancia, puede administrarse con una comida ligera. Rifapentina se toma con alimentos para aumentar la absorción y reducir las molestias gastrointestinales. Su larga semivida de eliminación (14-18 h) permite regímenes semanales en pacientes con infección tuberculosa latente; sin embargo, en España, la necesidad de importación y su coste dificultan su uso.

Las rifamicinas sufren metabolismo intestinal y hepático, se excretan en la bilis y se eliminan en las heces. Presentan auto-inducción de su propio metabolismo y de diversas enzimas del citocromo P-450 y transportadores. La rifampicina es un inductor potente de CYP3A4 y 2C19, moderado de CYP2B6, 2C8, 2C9, y débil de CYP1A2. Induce la glucuronidación (UGT1A1, UGT1A9) y algunos transportadores (P-gp y BCRP) y es inductor/inhibidor de otros (OATP1B1/1B3). La potencia inductora relativa de las rifamicinas hacia el CYP3A es rifampina > rifapentina > rifabutina. La inducción de rifapentina se aproxima a la de la rifampicina (85-100%) cuando se utiliza a diario y es más moderada cuando se utiliza una vez por semana. La inducción enzimática se debe a un proceso de señalización (regulado por receptores nucleares) que da lugar a un aumento de síntesis de una determinada enzima. Por ello, aparece de forma retardada. Cuando se suspende el fármaco inductor, el proceso de recuperación es lento, tardando unos 14 días a recuperar la situación basal. Los polimorfismos genéticos y las familias de CYP implicadas pueden influir. En general, se recomienda esperar como mínimo 2 semanas antes de iniciar un fármaco cuya asociación con rifampicina está contraindicada, para que desaparezca la inducción por completo.

Dolutegravir es ampliamente utilizado en pacientes coinfectados por VIH/TB. Es interesante comentar que el uso de rifampicina a dosis tres veces más altas (35 mg/kg) a la habitual (10 mg/kg) produjo una interacción similar con dolutegravir (DTG), no aumentó el riesgo de eventos adversos y mejoró la negativización de los cultivos de esputo [Sekaggya-Wiltshire *C et al.* en el CROI de 2021]. El aumento de dosis de puede ser útil en caso de meningitis TB.

Respecto a la posibilidad de ser alteradas por otros fármacos, rifampicina y rifapentina no son metabolizadas por el CYP, mientras que rifabutina es un sustrato mayoritario del CYP3A4. En consecuencia, la rifabutina tiene una mayor vulnerabilidad a ser víctima de interacciones (p. ej. ritonavir o cobicistat pueden aumentar sus concentraciones).

En la Tabla 1 se indican las interacciones de los antituberculosos con los antirretrovirales. El principal riesgo con las rifamicinas es la reducción de las concentraciones del antirretroviral, que podría conducir a fracaso del tratamiento.

Isoniazida, etambutol, pirazinamida, aminoglucósidos, para-aminosalicílico y cicloserina presentan escaso riesgo de interacción farmacocinética con los antirretrovirales. Las interacciones farmacodinámicas por aumento de toxicidad suelen ser más habituales.

Etambutol puede administrarse con o sin alimentos, pero debe espaciarse 4 horas con los antiácidos. Dado que el etambutol puede causar neuritis óptica, los pacientes que reciban otros agentes potencialmente asociados a lesiones oculares, como rifabutina, deben ser seguidos cuidadosamente.

La pirazinamida puede también ser administrada con o sin alimentos. Puede potenciar la toxicidad hepática de rifampicina e isoniazida.

En cuanto a los aminoglucósidos como amikacina o estreptomicina, se debe monitorizar la función renal al asociarlos a tenofovir disoproxil.

Tabla 1. Interacciones de los antirretrovirales con los fármacos empleados para el tratamiento de la tuberculosis^{1,2}.

Antirretroviral	Tuberculostático							
	Rifampicina	Rifapentina	Rifabutina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Moxifloxacino	Bedaquilina
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (TI)								
ITIAN								
abacavir	No es necesario ajustar dosis.							
emtricitabina	No es necesario ajustar dosis.							
Tenofovir alafenamida (TAF)	No asociar* Algunos autores apoyan el uso de TAF 25 mg c/12 h.	No asociar*	No asociar*	No es necesario ajustar dosis.				
Tenofovir disoproxilo (TD)	No es necesario ajustar dosis.							
ITINN								
Efavirenz (EFV)	Emplear dosis habituales y monitorizar eficacia virológica (no usar 400 mg/día de EFV).	No es necesario ajustar dosis.	↑ Rifabutina: a 450-600 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT ↓30% AUC moxifloxacino. No es necesario ajustar dosis.	No asociar (↓ bedaquilina)
Etravirina (ETR)	No asociar (↓ etravirina)	No asociar (↓ etravirina)	Solo es posible si ETR no se asocia a IP. Rifabutina 300 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.				
Nevirapina (NPV)	No asociar (↓ nevirapina)	No asociar (↓ nevirapina)	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.				
Rilpivirina (RPV) oral	Contraindicado (↓rilpivirina)	Contraindicado (↓rilpivirina)	Rilpivirina: 50 mg/día.	No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT No es necesario ajustar dosis.	
Rilpivirina (RPV) IM	Contraindicado (↓rilpivirina)	Contraindicado (↓rilpivirina)	Contraindicado (no es posible ajustar dosis)					
Doravirina (DOR)	Contraindicado (↓ doravirina)	Contraindicado (↓ doravirina)	DOR: 100 mg/12h. Rifabutina igual dosis.	No es necesario ajustar dosis.				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)								
Darunavir/ritonavir	Contraindicado (↓ IP >75%)	No asociar ↓ IP	↓ rifabutina a 150 mg/24h y monitorizar EA	No es necesario ajustar dosis.				
Atazanavir/ritonavir				No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *
Lopinavir/ritonavir				No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *
Darunavir/cobicistat			No asociar ↑ rifab. ↓ COBI	No es necesario ajustar dosis.				No asociar *
Atazanavir/cobicistat				No es necesario ajustar dosis.			Monitorizar QT	No asociar *
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA								
Dolutegravir (DTG)	DTG 50 mg/12h (si se sospechan o detectan mutaciones de resistencia a INI, valorar cambio a rifabutina, que es menor inductor).	Rifapentina diaria: no asociar. Rifapentina semanal: las guías DHHS Americanas ¹ proponen DTG 50 mg/día (excepto si riesgo de resistencia), mientras que las Europeas EACS ² 50 mg/12h [Imperial MZ <i>et al.</i> Abstr#78. CROI 2022]	Según estudios en voluntarios sanos: no es necesario ajustar dosis. Sin embargo, un estudio en pacientes coinfectados TBC/MAC vs monoinf. VIH: ↓60% Cmin rifab. [Le X. <i>et al.</i> Int J Infect Dis. 2022]	Precaución. Un estudio en voluntarios sanos con DTG 50 mg/día e isoniazida y rifapentina semanales fue finalizado precozmente por toxicidad [Brooks KM. <i>et al.</i> Clin Infect Dis. 2018]	No es necesario ajustar dosis.			No asociar *
Bictegravir (BIC)	Contraindicado (↓ BIC>75%)	No asociar (↓bictegravir)	No asociar (↓bictegravir)	No es necesario ajustar dosis.				No asociar *
Cabotegravir (CAB) oral	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado (↓ cabotegravir)	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.				No asociar *

(continúa)

Tabla 1. Interacciones de los antirretrovirales con los fármacos empleados para el tratamiento de la tuberculosis^{1,2} (continuación).

Antirretroviral	Tuberculostático								
	Rifampicina	Rifapentina	Rifabutina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Moxifloxacin	Bedaquilina	
Cabotegravir (CAB) IM	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado (↓ cabotegravir)	Contraindicado por la ↓ de RPV IM que se asocia con CAB IM.	No es necesario ajustar dosis.					
Elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI)	Contraindicado (↓ COBI/↓ EVG)	No asociar (↓ COBI/↓ EVG)	No asociar ↑ rifabutina ↓ COBI	No es necesario ajustar dosis.					No asociar**
Raltegravir (RAL)	RAL 800 mg/12h y monitorizar estrechamente o valorar rifabutina (no usar RAL una vez al día)	Rifapentina diaria: no asociar. Rifapentina 900 mg semanal: RAL 400 mg/12h.	No es necesario ajustar dosis.	No es necesario ajustar dosis.					
INHIBIDORES DE LA ENTRADA									
Inhibidor de la unión al receptor									
Fostemsavir (FTR)	Contraindicado (↓ fostemsavir)	Rifapentina diaria: no asociar Rifapentina semanal: probablemente no requiera ajuste de dosis	No es necesario ajustar dosis.				Monitorizar QT		
Inhibidor post-unión:									
Ibalizumab (IBA)	No es necesario ajustar dosis. Escaso riesgo de interacción de los anticuerpos monoclonales.								
Inhibidor de la unión al co-receptor CCR5:									
Maraviroc (MVC)	MVC en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 600 mg/12h MVC en presencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 150 mg/12h.	No asociar (↓ MVC y no hay datos)	MVC en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 300 mg/12h MVC en presencia de un inhibidor potente del CYP3A4: 150 mg/12h.	No es necesario ajustar dosis.					
Inhibidor de la fusión:									
Enfuvirtide (T-20)	No es necesario ajustar dosis.								
INHIBIDORES DE LA CÁPSIDE									
Lenacapavir	Contraindicado (↓ lenacapavir)	No hay datos		No es necesario ajustar dosis.					

Abreviaturas: AUC: exposición al fármaco; EA: efectos adversos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; IP: inhibidor de la proteasa.

*No asociar a menos que beneficio > riesgo. TAF. Según ficha técnica no se recomienda. Basado en las concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato (TFV-DP) con rifampicina, es probable que se pueda usar incluso 25 mg TAF una vez al día, pero no hay datos clínicos. Si se compara con TAF 25 mg/día sin rifampicina: con rifampicina + TAF 25 mg/día el AUC de TAF es 55% menor y el AUC de TFV-DP 36% menor y si se aumenta TAF dos veces al día con rifampicina, el AUC de TAF es 14% menor y el AUC de TFV-DP 24% menor. Sin embargo, con TAF 25 mg/día + rifampicina, las concentraciones intracelulares de TFV-DP siguen siendo 4 veces mayores que las alcanzadas con TDF a la dosis habitual sin rifampicina. Dado que no hay datos clínicos, si se coadministran, vigilar la respuesta virológica.

**No asociar a menos que beneficio > riesgo. LPV/r: ↑ X1,9 AUC bedaquilina.

Algunos antituberculosos prolongan el QT y es necesario monitorizar el electrocardiograma. Destacan moxifloxacin, bedaquilina, delamanid, rilpivirina, atazanavir y lopinavir.

Dada su complejidad, se recomienda consultar las interacciones entre antirretrovirales y antituberculosos en las siguientes fuentes: <http://www.interaccionesvih.com>; <http://www.hiv-druginteractions.org/>; <http://www.hivmedicationguide.com/> y <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php>.

En ocasiones es importante investigar también las interacciones entre fármacos no antirretrovirales. Para ello, se recomiendan las siguientes fuentes, algunas de pago, como Lexicomp® <https://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/> y Micromedex® <https://www.micromedexsolutions.com/>, y otras de acceso libre, como <https://www.drugs.com/> y <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Bibliografía recomendada

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Drug–Drug Interactions Tables 24a–24f. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Reviewed Sep. 01, 2022. From: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 11.0. October 2021. English. reviewed September 16, 2022. From: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
- Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV*. 2019 Jul;6(7):e463–e474. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30154-7. PMID: 31272663; PMCID: PMC6750245.
- UptoDate. Drug Information. Lexicomp. Retrieved August 2, 2022. From: <https://www.uptodate-com>.
- Dong BJ. Pharm D (moderator: Masur E, MD). Key Antiretroviral Drug–Drug Interactions With Mycobacterium tuberculosis Infection in Persons With HIV: A Case-Based Presentation (On-Demand). International Antiviral Society- IAS-USA. July 26, 2022. Reviewed September 16, 2022. From: <https://www.youtube.com/watch?v=SKXAPSEB8&list=PLYmIZPoGuP9DYTLK0OeusAWJcQo8C69iP&index=2>

Vigilancia optimizada y control de la TB en poblaciones de gran complejidad socio-epidemiológica

Darío García de Viedma

Laboratorio de Genómica Microbiana. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. CIBER Enfermedades respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgriedma2@gmail.com

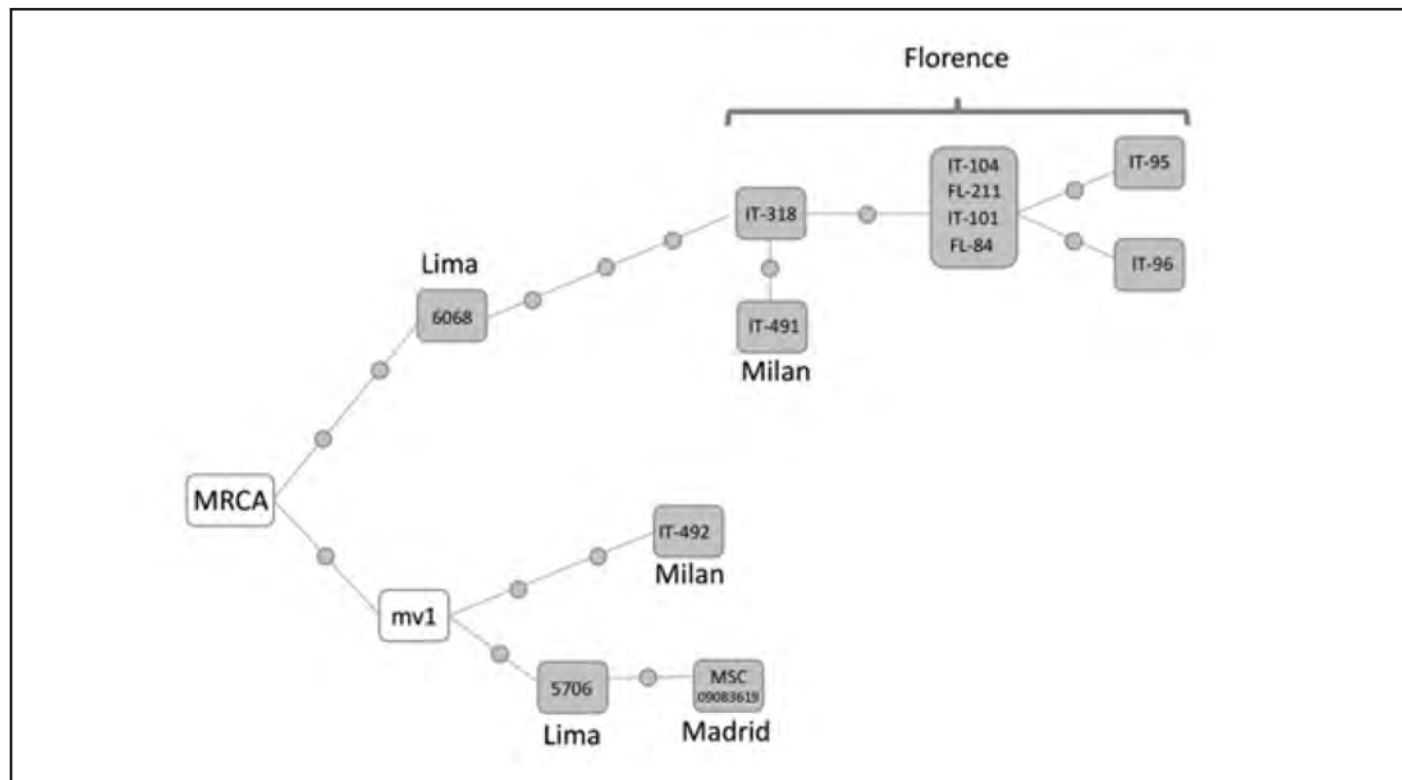
Desde hace más de dos décadas, nuestro equipo ha participado en el desarrollo de sistemas optimizados de vigilancia de la transmisión de la tuberculosis (TB) en entornos en los que la complejidad socio-epidemiológica es muy elevada. Esta optimización ha perseguido identificar las cadenas de transmisión de TB activas del modo más rápido y preciso posible, con el fin último de ofrecer la información de mayor utilidad a los equipos de epidemiólogos implicados en los programas de control de esta enfermedad. Este objetivo, ha conllevado importantes modificaciones en el modo de aplicar la caracterización de cepas de *M. tuberculosis* en entornos poblacionales complejos, como Almería, por su alta presencia de población migrante, primero con técnicas moleculares y más recientemente, con técnicas genómicas.

Tras las sucesivas etapas de optimización analítica aplicadas en el eje de colaboración Madrid-Almería, la vigilancia actual descansa en una estrategia en tándem apoyada en 1) identificación precoz de casos candidatos a formar parte de clusters mediante análisis por MIRU–VNTR directamente sobre nuestras respiratorias bacilíferas y 2) caracterización precisa en segunda línea de los clusters mediante la mayor resolución genómica. A la

resolución genómica en la caracterización de clusters, se añade la participación de agentes comunitarios en salud, elementos clave para obtener información epidemiológica refinada en la que apoyar la identificación de entornos de transmisión no obvios. Por último, en aquellos casos en los que se identifican cepas en transmisión activa relevantes que requieren una vigilancia más estrecha, se diseñan PCRs específicas dirigidas a la monitorización eficaz y simplificada de los nuevos casos generados por las cepas de más alto riesgo.

Esta estrategia de trabajo ha sido especialmente adecuada a la vigilancia de la transmisión de TB durante la pandemia de COVID-19, ya que ha permitido dirigir los escasos recursos de control, secuestrados por los requerimientos de la pandemia. La información rápida y precisa de las cadenas de transmisión de TB que merecían ser vigiladas de modo prioritario ha facilitado sacar el máximo provecho a los escasos recursos disponibles. Asimismo, el análisis detallado de la información genómica obtenida, basado en el estudio de los SNPs diferenciales entre las cepas en cluster, nos permite extraer información relevante acerca de la relación entre los casos, de la posible cronología

Figura 1. Red de relaciones genómicas que demuestra la relación entre una cepa MDR prevalente en el sistema penitenciario de Lima, Perú, y algunos aislados obtenidos en Italia y España.



dentro de la cadena de transmisión, así como de la presencia de casos que han participado en las cadenas de transmisión y no han sido diagnosticados. Todo ello permite adaptar de modo más específico las actividades de control asociadas a la naturaleza de cada caso/cluster.

Además del trabajo en poblaciones complejas por su presencia de población migrante, hemos dedicado esfuerzos a otro entorno de transmisión de gran complejidad, las prisiones, en las que, en determinados países, pueden coincidir tasas elevadas de TB, en ocasiones MDR, VIH y consumo de drogas. Nuestros esfuerzos en esta área se han centrado en identificar cepas de MTB prevalentes en el entorno penitenciario de Perú y en analizar el impacto que puede significar la existencia de estos puntos calientes de TB no controlada en el resto de la población, no penitenciaria (Figura 1). Asimismo, nuestros estudios en Costa Rica han permitido evaluar el impacto que pudieran tener cepas prevalentes en un centro penitenciario, sobre la composición de cepas circulantes en el resto de dentro del sistema penitenciario.

Únicamente mediante la articulación natural entre la información extraída de los avances moleculares, genómicos y epidemiológicos es posible diseccionar las dinámicas de transmisión de TB y los entornos de exposición más relevantes

en poblaciones complejas, para, por último, diseñar estrategias de control eficaces, adaptadas a la naturaleza y complejidad de cada cluster.

Bibliografía recomendada

- Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, Herranz M, Chaoui I, *et al.* Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. *Euro Surveill.* 2019;24(4):1800005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800005.
- Acosta F, Agapito J, Cabibbe AM, Cáceres T, Sola C, Pérez-Lago L, *et al.* Exportation of MDR TB to Europe from Setting with Actively Transmitted Persistent Strains in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):596-598. doi: 10.3201/eid2503.180574.
- Abascal E, Herranz M, Acosta F, Agapito J, Cabibbe AM, Monteserin J, *et al.* Screening of inmates transferred to Spain reveals a Peruvian prison as a reservoir of persistent Mycobacterium tuberculosis MDR strains and mixed infections. *Sci Rep.* 2020;10(1):2704. doi: 10.1038/s41598-020-59373-w.
- Jbara S, Herranz M, Sola-Campoy PJ, Rodríguez-Grande C, Chiner-Oms Á, Comas I, *et al.* Overlapping prison/community tuberculosis outbreaks in Costa Rica revealed by alternative analysis of suboptimal material. *Transbound Emerg Dis.* 2022;69(3):1065-1072. doi: 10.1111/tbed.14063. Epub 2021 Mar 31.

MESA: Tratamiento de la TB y dificultades para obtener la medicación

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

Adrián Sánchez-Montalvá. *Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Tratamientos acortados en TB e infección tuberculosa latente

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Doctor Negrín". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

José A Caminero

E-mail: jcamlun69@gmail.com

Los objetivos prioritarios de todo tratamiento de la TB deben ser 3, expuestos por orden de importancia:

- Intentar disminuir, lo más rápido posible, la posibilidad de que el enfermo pueda morir de la enfermedad, a la vez de mejore rápido de sus síntomas y que deje de transmitir la enfermedad. Para ello se necesita seleccionar fármacos con la denominada actividad bactericida, que es la que tienen algunos medicamentos de matar muy activamente a los bacilos que están en las cavernas y sus alrededores, y que son la inmensa mayoría de los bacilos que tiene un enfermo con TB sintomática. Por lo tanto, estos fármacos bactericidas tienen la capacidad de salvarle la vida al paciente, así como de mejorarlo rápido y curarlo.
- Curar sin seleccionar resistencias. Para ello se necesitan asociar fármaco con actividad frente a *M. tuberculosis*.
- Curar sin recaídas. Porque el enfermo se puede curar, básicamente con fármacos bactericidas, pero si no se consigue eliminar a los bacilos latentes y semi-latentes, esos van a poder recrecer después de terminar el tratamiento y dar lugar a las recaídas que tanto complican el control de la TB. Por tanto, se hace necesario eliminar estas poblaciones bacilares latentes y semi-latentes, pero como los fármacos bactericidas sólo matan cuando hay replicación bacilar, para poder matar estas poblaciones con estos medicamentos se necesitan muchos meses de tratamiento, para dar oportunidad a que estas poblaciones se repliquen. Y esto fue así hasta la llegada de la rifampicina (R) que, al actuar en la replicación

del ARN, tenía capacidad de matar a estos bacilos latentes, o semi-latentes, en muy corto tiempo. Fue el primero de los denominados fármacos esterilizantes que se descubrió y que pudo acortar el tiempo de tratamiento de 18 a 9 meses.

Por tanto, mientras los fármacos bactericidas son los que curan al paciente, lo mejoran rápido y le salvan la vida, sólo los fármacos esterilizantes tienen la capacidad de acortar el tiempo de tratamiento sin que por ellos aumente la tasa de recaídas.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados realizados en la segunda mitad del siglo XX demostraron que al utilizar un fármaco tan esterilizante como R se podía reducir el tiempo total de tratamiento de 18 a 9 meses. Y que si, además, se añadía un segundo fármaco esterilizante como pirazinamida (Z), este tiempo aún se podía reducir más, hasta los 6 meses. Y, tal como se esperaba, en los últimos años en que se han descubierto nuevos fármacos anti-TB, se han desarrollado nuevos ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado que al asociar 3 fármacos anti-TB, esta duración del tratamiento se puede reducir a 4 meses.

El descubrimiento de estos nuevos fármacos esterilizantes ha permitido mirar con mayor optimismo el tratamiento de la TB, con sensibilidad a fármacos, así como el de la infección TB. Y, respecto a estos tratamientos acortados ya se tiene evidencia fuerte de:

- La TB sensible se puede curar con 4 meses que combine 3 fármacos esterilizante (rifapentina, pirazinamida y moxifloxacino), más el refuerzo de isoniácida (H), por su potente actividad bactericida.

- La TB con resistencia a rifampicina (TB-RR), o multi-drogo-resistencia (TB-MDR), se puede curar con un esquema de 6 meses con bedaquilina + pretomanid + linezolid + moxifloxacino, o incluso con sólo 3 fármacos como bedaquilina + moxifloxacino + linezolid. Es muy posible que en un futuro cercano este tiempo se pueda reducir incluso a 4 meses con estos mismos fármacos, pues todos tienen actividad esterilizante.
- La TB pre-XDR (TB-MDR, más resistencia a las fluoroquinolonas) se puede curar con un régimen de 6 meses con bedaquilina + pretomanid + linezolid.
- En el tratamiento de la infección tuberculosa latente ya existen evidencia sólida de que cualquiera de estos 3 esquemas acortados es altamente eficaz:
 - 1 mes diario con isoniácida + rifapentina.
 - 3 meses con isoniácida + rifapentina, pero sólo administrándolo 1 vez por semana.
 - 3 meses diario con isoniácida + rifampicina.

Por tanto, el que en los últimos años se hayan podido descubrir fármacos anti-TB con buena acción esterilizante ha logrado el gran avance de que se puedan acortar los esquemas de tratamiento de la TB y de la infección TB latente, sin que se comprometa la eficacia, ni aumenten las tasas de recaídas.

Bibliografía recomendada

- Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, *et al.* Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, *et al.*, eds. *Tuberculosis* (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 152–78 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10021417].
- Caminero JA, García-Basteiro AL, Rendon A, *et al.* The future of drug-resistant tuberculosis treatment: learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J* 2019;54:1901272 [https://doi.org/10.1183/13993003.01272-2019].
- Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, *et al.* ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, *et al.*, for the BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1001-11. DOI: 10.1056/NEJMoa1806808
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, *et al.* AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400.PMID: 33951360

El largo camino de la rifapentina hasta llegar a los pacientes

Kenneth G. Castro

Rollins School of Public Health and School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia. USA.

Correspondencia:

Kenneth Castro

E-mail: kcastro@emory.edu

La historia de rifapentina comienza en el año 1957, cuando en el curso de un programa de detección de nuevos antimicrobianos se aisló una nueva clase de agentes producidos por *Nocardia mediterranei*. El material bruto extraído por fermentación contenía agentes antimicrobianos denominados rifamicinas. La rifampicina se desarrolló en los Laboratorios de Investigación

Dow-Lepetit (Milán, Italia) como parte de un extenso programa de modificación química de las rifamicinas. Finalmente, la rifampicina se introdujo en el uso terapéutico en 1968, después de que una gran cantidad de estudios clínicos y biológicos confirmaran el importante papel de la rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis (TB) y otras enfermedades infecciosas seleccionadas¹.

Rifapentina es una rifamicina semisintética sustituida con ciclopentilo que fue sintetizada por primera vez en 1965 por la empresa italiana que desarrolló la rifampicina. A pesar de su aprobación por parte de la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA) en 1998 para el tratamiento de personas con TB pulmonar, los médicos rara vez usaban la rifapentina – probablemente debido al costo más alto de rifapentina y por la gran efectividad que demostraba la rifampicina^{2,3}.

Rifapentina tiene un mayor tiempo de vida medio en sangre lo que sugería que podía ser eficaz tanto para el tratamiento de personas con TB activa como aquellas con infección tuberculosa latente (ITL). Poco a poco se fueron iniciando ensayos clínicos impulsados sobre todo por el Consorcio para Ensayos Clínicos de Tuberculosis (*Tuberculosis Trials Consortium* - TBTC) auspiciado por los Centros Para Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC). En un ensayo clínico (Study-26) este consorcio reclutó entre 2001 y 2008 un total de 7731 personas con riesgo elevado de progresión de un estado latente con infección *M. tuberculosis* a enfermedad TB activa. Estas personas fueron aleatorizadas al tratamiento con isoniácida y rifapentina una vez por semana durante 3 meses o isoniácida diariamente por 9 meses, y seguidas durante 33 meses. Este ensayo clínico demostró que el uso de rifapentina con isoniácida por 3 meses tuvo eficacia similar a 9 meses de isoniácida en prevenir la progresión a TB activa, además de lograrse una tasa más elevada de finalización del tratamiento con el esquema acortado⁴. Merece remarcar que al día siguiente de esta publicación, el CDC ya recomendaba esta nueva pauta para tratamiento preventivo contra la TB en EEUU⁵. Otros estudios comprobaron que esta pauta vía autoadministrada tenía una adherencia aceptable si se comparaba con la pauta vía recordatorios utilizando mensajes de texto SMS o incluso terapia directamente observada (DOT)⁶. Posteriormente se objetivó que esta pauta también era efectiva para coinfectados con *M. tuberculosis* y VIH⁷, y que en este grupo una pauta diaria de un mes con rifapentina e isoniazida también era efectiva⁸.

En el tratamiento de personas con TB activa, otro ensayo clínico auspiciado por el consorcio TBTC⁹ comparó la eficacia de un esquema de 4 meses con rifapentina, isoniácida, pirazinamida, y moxifloxacina contra otros dos esquemas: uno de 4 meses con rifapentina, isoniácida, pirazinamida, y etambutol, y el otro de 6 meses con rifampicina, isoniácida, pirazinamida, y etambutol (esquema estandarizado para tratamiento de TB activa). Este estudio concluyó que, para el tratamiento de personas con TB activa susceptible a estos medicamentos, el esquema de 4 meses basado en rifapentina y moxifloxacina fue no inferior al esquema estandarizado de 6 meses, y mejor que el esquema

de 4 meses basado en rifapentina y etambutol¹⁰. Este estudio supone una gran innovación en el tratamiento de la TB porque permite acortarlo a 4 meses. Ahora se trata de impulsar esta pauta basada en rifapentina, fármaco autorizado para el tratamiento de la TB mundialmente, incluyendo países en Europa.

Teniendo en cuenta el ensayo clínico publicado en 2011 que demostró tanto efectividad como seguridad de 3 meses de rifapentina con isoniácida en el tratamiento de personas con ITL, y estudios posteriores mostrando el beneficio de este esquema en personas con infección VIH y niños, las guías recomendando su uso fueron actualizadas por CDC en 2018, y por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) en 2018 para permitir el uso de esquemas de tratamiento con rifapentina en todos los países del mundo^{11,12}. Mas recientemente, las guías consolidadas por la OMS para el tratamiento preventivo de personas con ITL refuerzan el uso de esquemas de 3 meses con rifapentina e isoniácida administrada semanalmente, al igual que el esquema de 1 mes con rifapentina e isoniácida administrados diariamente¹³. Como complemento a estas guías, la OMS también actualizó sus Listas Modelo de Medicamentos Esenciales (EML) para incluir rifapentina y así estimular a los países a tener este medicamento en sus EML nacionales, a fin de optimizar la adquisición y, en última instancia, facilitar el acceso¹⁴. Además, los productos de rifapentina han sido incluidos en la expresión de interés (EOI) del Panel de Revisión de Expertos del Fondo Mundial, una lista que incluye un subgrupo de medicamentos incluidos en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQM) de OMS y que funciona como un mecanismo provisional para permitir el acceso a medicamentos prioritarios de calidad asegurada antes de la precalificación de la OMS.

A pesar de los avances científicos y guías promulgadas por la OMS, incomprensiblemente, la rifapentina no está autorizada en Europa para el tratamiento de la ITL. Se sigue esperando a que la farmacéutica Sanofi-Pasteur impulse definitivamente su aprobación y comercialización y que, además, se pueda disponer de dosis fijas medicamentosas, lo que disminuiría el número de comprimidos diarios que toma el paciente influyendo así favorablemente en la adherencia¹⁵. El consorcio Europeo "*Tuberculosis Network European Trials Group* (TBnet)" está compuesto por médicos e investigadores, y llevó a cabo una encuesta durante los meses de junio a diciembre 2020, luego actualizada en octubre 2021, para investigar el acceso a medicamentos contra la TB en países de la región Europea de OMS. De 53 países en la región, TBnet contactó 46 y 43 respondieron a la encuesta. Rifapentina está disponible en solamente 9 de estos. En 2010, la Comisión Europea otorgó la designación de medicamento huérfano para rifapentina. Doce años más tarde, Sanofi-Pasteur, el fabricante

francés de rifapentina, y una de las mayores compañías farmacéuticas a nivel mundial, aún no ha presentado la solicitud de registro de rifapentina en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁶.

Irónicamente, rifapentina ya está disponible en países de bajos y medianos ingresos a través del catálogo de productos ofrecidos por el Fondo Mundial de Medicamentos (*Global Drug Facility*) de la Alianza Alto a la Tuberculosis (*Stop TB Partnership*)¹⁷. En agosto 2022, UNITAID, en colaboración con *Clinton Health Access Initiative* (CHAI) y MedAccess anunciaron acuerdos para lograr disminuir el costo de esquemas de tratamiento para TB basados en rifapentina para estos países¹⁸.

Ante todos estos logros, resulta inexcusable continuar la negación del acceso a una atención médica óptima para proveedores de salud y sus pacientes con TB o ITL en países de Europa. De nada sirven los avances científicos si no logran beneficiar a los necesitados. Urge cerrar la brecha en el largo camino de rifapentina para llegar a los pacientes y lograr el objetivo del control y la eliminación de la tuberculosis en Europa. Necesitamos aunar esfuerzos para conseguir que rifapentina sea una prioridad política en todo el mundo, para poder afrontar y alcanzar de forma realista los objetivos de control y eliminación de la TB impulsados por la OMS y la Alianza Mundial Alto a la TB^{19,20}.

Bibliografía

- Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory MA. Bactericidal activity in vitro of various rifamycins against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:626–630. (<https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.3.626>)
- Sonal S. Munsiff, Chrispin Kambili, Shama Desai Ahuja, Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis, *Clin Infect Dis*. 2000;43(11):1468–1475. (<https://doi.org/10.1086/508278>)
- Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):1055–1060. (<https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0153OC>)
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al.; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66. (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1104875>)
- CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650–3. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>)
- Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, et al.; TB Trials Consortium i Adhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689–97. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766341/>)
- Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. TB Trials Consortium, the AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial (TBTC Study 26ACTG 5259). Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899978/>)
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al.; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806808>)
- TBTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349). *Clinicaltrials.gov*. U.S. National Library of Medicine. NIH. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772>)
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705–18. (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033400>)
- Borisov AS, Morris SB, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, Woodruff RY, et al. Update of Recommendations for Use of Once Weekly Isoniazid Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR*. 2018;67(25):723–72. (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm>)
- Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for, programmatic management. World Health Organization, 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>)
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment, 2020. ISBN-13: 978-92-4-000150-3. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>)
- World Health Organization. Model List of Essential Medicines. 22nd list, 2021. WHO/MHP/HPS/EML/2021.02. (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>)
- Millet JP, Miró JM. New drugs and tuberculosis: when rifapentine will be available in Europe? *Enf Emerg* 2019;18(3):99–100. (http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a722/EDITORIAL_%20ENF-EMERG_3-2019.pdf)
- Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2200388. doi: 10.1183/13993003.00388-2022. (<https://erj.ersjournals.com/content/erj/59/5/2200388.full.pdf>)
- Global Drug Facility (GDF) – Stop TB Partnership Product Catalog. (<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>)
- UNITAID. Partners announce reduced price for patient-friendly tuberculosis preventive treatments. Press Release 01 August 2022. (<https://unitaid.org/news-blog/tb-preventive-therapy/#en>)
- World Health Organization. The End TB Strategy, 2015. WHO/HTM/TB/2015.19. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf>)
- Stop TB Partnership. The Global Plan to End TB, 2023–2030. (<https://openbook.com/embedview/dc664b3a-14b4-4cc0-8042-ea8f27e902a6/en>)

Do patients benefit from research innovation? The case of access to TB drugs and drug susceptibility testing in Europe

Lorenzo Guglielmetti

Sorbonne University. Center of Immunology and Infectious Diseases. Pitié-Salpêtrière Hospital. National Reference Center for Mycobacteria. Paris. France.

Correspondencia:

Lorenzo Guglielmetti

E-mail: lorenzo.guglielmetti@gmail.com

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death due to a bacterial pathogen worldwide. In 2020, TB developed in 9.9 million people and 1.5 million patients with TB died from this disease. In particular, the emergence of antimicrobial drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is threatening the success of the END-TB strategy of the WHO. Among all regions of the WHO, the proportion of patients with drug-resistant TB is highest in the European region.¹ In a recently published paper, we performed a survey inside the TBnet, an European research and education network (www.tbnet.eu), to investigate the access to genotypic and phenotypic *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing and the availability of antituberculosis drugs and calculated the cost of drugs and treatment regimens at major tuberculosis treatment centres in countries of the WHO European region.² Results were stratified by middle-income and high-income countries. Overall, 43 treatment centres from 43 countries participated in the study. For WHO group A drugs, the frequency of countries with the availability of phenotypic drug susceptibility testing was as follows: (a) 75% (30/40) for levofloxacin, (b) 82% (33/40) for moxifloxacin, (c) 48% (19/40) for bedaquiline, and (d) 72% (29/40) for linezolid. Overall, of the 43 countries, 36 (84%) and 24 (56%) countries had access to bedaquiline and delamanid, respectively, whereas only 6 (14%) countries had access to rifapentine. The treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis with a regimen including a carbapenem was available only in 17 (40%) of the 43 countries. The median cost of regimens for drug-susceptible tuberculosis, multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (shorter regimen, including bedaquiline for 6 months), and extensively drug-resistant tuberculosis (including bedaquiline, delamanid, and a carbapenem) were € 44 (range, 15 - 152), € 764 (542 - 15 152), and € 8 709 (7 965 - 11 759) in middle-income countries (n=12) and € 280 (78 - 1 084), € 29 765 (11 116 - 40

584), and € 217 591 (82 827 - 32 0146) in high-income countries (n=29), respectively. These results highlight a widespread lack of drug susceptibility testing capacity to new and repurposed antituberculosis drugs, lack of access to essential medications in several countries, and a high cost for the treatment of drug-resistant tuberculosis in Europe.

Following the results of this survey, we have promoted an open letter, signed by major European scientific societies and TB networks (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID], European Respiratory Society [ERS], European Society of Microbiology [ESM], and the TBnet), to denounce the lack of availability of rifapentine in most European countries.³ Following results of pivotal Phase III randomized clinical trials, rifapentine-based regimens have shown the potential to significantly shorten and simplify current treatment regimens for both latent TB infection and TB, reducing the burden for national TB programmes, increasing overall adherence to treatment and, ultimately, improving outcomes and patient acceptability. Unfortunately, access to rifapentine is a long-standing concern. In Europe, the drug manufacturer has not yet filed rifapentine for registration with the European Medicines Agency (EMA). In 2016, a letter signed from TB organizations from 14 European countries urging the drug manufacturer to rapidly submit rifapentine for EMA registration was left unanswered.⁴ The current situation is unacceptable: patients are being denied access to optimal care and healthcare providers to adequate tools to pursue the goal of tuberculosis control and elimination in Europe. In a comment to our letter, representatives from the Global TB Programme of the World Health Organization have acknowledged the importance of global access to rifapentine, stating that "dialogue with manufacturers to deliver quality drug preparations, attracting more generic production, negotiating price reductions and strengthening regulatory reliance practices - especially in the

EU [...] – are some of the measures that can be used more extensively to increase access to rifapentine worldwide”.⁵

The overall goal of the presentation is to rally all relevant stakeholders to coordinate efforts to expedite access to rifapentine to all patients who may benefit from this drug as part of treatment regimens for active tuberculosis or for the prevention of tuberculosis in individuals with latent TB infection in Europe and in the world.

Bibliography

1. WHO. Global tuberculosis report 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2021.
2. Günther G, Guglielmetti L, Leu C, Lange C, van Leth F, Tuberculosis Network European Trials group. Availability and costs of medicines for the treatment of tuberculosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2022; : S1198-743X(22)00394-9.
3. Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Duarte R, Garcia-Basteiro AL, Goletti D, *et al*. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J* 2022; 59: 2200388.
4. de Vries G. Importance of rifapentine (Priftin®) for TB elimination in Europe. Available from <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2017/02/Letter-to-Sanofi-re-Rifapentine-in-Europe.pdf> (last accessed on May 17, 2021) [Internet] 2016 [cited 2021 May 17]; Available from: <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2017/02/Letter-to-Sanofi-re-Rifapentine-in-Europe.pdf>.
5. Masini T, Kanchar A, Mirzayev F, Viney K, Yedilbayev A, Zignol M, *et al*. Wider access to quality-assured rifapentine-based regimens is needed to accelerate tuberculosis prevention and care globally. *Eur Respir J* 2022; 60: 2201227.

MESA: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID

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

Alberto García-Basteiro. *Medicina Preventiva y S. alud Pública. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça e Instituto de Salud Global de Barcelona.*

QFT-Plus and new IGRAs in Pediatrics

Antoni Soriano-Arandes

Paediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Soriano-Arandes

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

The microbiological diagnosis of tuberculosis (TB) in children remains challenging, mainly as children typically have paucibacillary disease¹. Consequently, pediatricians frequently have to rely on immune-based tests, such as the tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRAs), to support a presumptive diagnosis of TB. However, TST has a number of well-documented limitations, including suboptimal specificity². On the other hand, IGRAs have become widely available for clinical use in referral centers, being more specific than the TST, although they were found to lack the ability to distinguish between latent TB infection (LTBI) and TB disease and to have suboptimal sensitivity in patients with TB disease³.

In 2016, the latest generation QFT assay, QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN+, Germantown, Maryland, USA) was released. In contrast to its predecessor, the QFT-GIT assay, QFT-Plus antigen tubes only contain ESAT-6 and CFP-10 as stimulatory *Mycobacterium tuberculosis* antigens, but not TB7.7. Furthermore, QFT-Plus assays have a newly added second antigen tube (TB2) containing shorter ESAT-6 and CFP-10 peptides, aimed at eliciting CD8 +T cell responses, in addition to the first antigen tube (TB1), which contains longer peptides directed at CD4 +T cells⁴. An improved sensitivity in active TB with this new IGRA was claimed by the pharmaceutical company to justify this change. However, data regarding the performance of this assay in the pediatric population remain scarce. Therefore, we aimed to determine, firstly, the performance of QFT-Plus in a large

cohort of children and adolescents at risk of TB in a low-burden setting⁵, and secondly, the performance of QFT-Plus, compared with previous generation of IGRAs and the TST, in children with TB in Europe⁶. For the first objective, we designed a cross-sectional and multicentric study at health-care institutions participating in the Spanish Pediatric TB Research Network (pTBRed), including patients <18 years who had a QFT-Plus performed between September 2016 and June 2020. For the second objective, we launched a multicenter and ambispective cohort study within the pediatric TB Network European Trials Group (ptbnet), comprising more than three-hundred members, among all the TB cases <18 years-of-age diagnosed between January 2009 and December 2019.

Of 1.726 patients included in the first study⁵, 260 (15,1%) underwent testing during contact tracing, 288 (16,7%) on clinical/radiological suspicion of TB disease, 649 (37,6%) for migrant screening, and 529 (30,6%) prior to initiation of immunosuppressive treatment. Overall, the sensitivity of QFT-Plus for TB (n=189) and for LTBI (n=195) was 83,6% and 68,2%, respectively. The agreement between QFT-Plus TB1 and TB2 antigen tubes was excellent (98,9%, $\kappa=0,961$). Only five (2,5%) patients with TB had discordance between TB1 and TB2 results. Indeterminate assay results (n=54, 3,1%) were associated with young age, lymphopenia and elevated C reactive protein concentrations. QFT-Plus performed very similarly to previous IGRAs, and the second antigen tube (TB2) did not significantly increase the assay sensitivity in the diagnosis of active TB.

In the second study⁶, with 1.001 TB cases from 16 countries, QFT-Plus was performed in 358, QFT-GIT in 600, T-SPOT.TB in 58 and TST in 636 cases. The overall test sensitivities were of 83,8% (95%CI: 80,2-87,8%) for QFT-Plus, 85,5% (95%CI: 82,7-88,3%) for QFT-GIT, 77,6% (95%CI: 66,9-88,3%) for T-SPOT.TB and 83,3% (95%CI: 83,3-86,2%) for TST (cut-off ≥ 10 mm). Therefore, QFT-Plus does not perform better than previous generation of IGRAs (QFT-GIT) or the TST in children with TB disease. Additionally, tests performed worse in CNS and miliary TB, and in immunocompromised children. We can conclude that none of the tests evaluated had sufficiently high sensitivity to be used as a rule-out test in children with suspected TB.

Bibliography

1. Mandal N, Anand PK, Gautam S, *et al.* Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: an insight review. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43:466–80.
2. Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, *et al.* European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:1293–9.
3. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, *et al.* Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:1018–32.
4. <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold-plus-qft-plus/> [Accessed 14 Oct 2022].
5. Soler-García A, Gamell A, Pérez-Porcuna T, *et al.* Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in children and adolescents at risk of tuberculosis: a cross-sectional multicentre study. *Thorax.* 2021 Dec 7:thoraxjnl-2021-217592. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217592.
6. Buonsenso D, Noguera-Julian A, Moroni R, *et al.* Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in paediatric tuberculosis: a multicentre PTBNET study (in press). <http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2022-218929>.

Experiencia del primer programa de estudio de contactos de TB en una zona rural de Angola

María Luisa Aznar¹, Joan Martínez-Campreciós²

¹Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

²Hospital Nossa Senhora da Paz. Cubal, Angola.

Correspondencia:

María Luisa Aznar

E-mail: maznarru@gmail.com

Joan Martínez-Campreciós

E-mail: jmc3689@gmail.com

Introducción

La detección activa de casos en determinadas poblaciones de alto riesgo, que incluye el rastreo de contactos, es de vital importancia para lograr el objetivo de acabar con la Tuberculosis (TB) en 2035¹. Angola figura entre los 30 países del mundo con mayor carga de TB y TB multirresistente (TB-MDR), con una incidencia estimada en 2020 de 350 casos por cada 100.000 habitantes². El protocolo de actuación del Programa Nacional de Lucha Contra la Tuberculosis (PNLCT) presenta información

incierta y poco adaptada a la realidad sobre la búsqueda activa de casos, especialmente entre los contactos de pacientes con TB. En 2015 se instauró el primer programa de rastreo de contactos de TB en el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP), municipio de Cubal, Angola. El HNSP, institución privada con participación sanitaria nacional, es el centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la TB del municipio. Desde 2007 mantiene una estrecha colaboración con el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) de Barcelona mediante el desplazamiento de sanitarios, formación e investigación.

Material y métodos

Siguiendo las recomendaciones de la OMS, se consideraron contactos todas aquellas personas convivientes y/o con contacto próximo y prolongado en espacios cerrados los 3 meses previos al inicio del tratamiento del caso índice³. Hasta 2016, el programa estuvo centrado en aquellos contactos de pacientes con baciloscopia positiva, contactos de TB-MDR, contactos VIH positivos y niños menores de 5 años, a partir de entonces, se incluyeron también aquellos contactos de pacientes con baciloscopia negativa. El rastreo inicial se realizó mediante la evaluación de síntomas (tos de cualquier duración, expectoración, hemoptisis, fiebre o sudoración nocturna), exploración física y radiografía de tórax. En caso de sospecha clínica o radiológica, se solicitaba baciloscopia de esputo o de aspirado nasogástrico. Además, y a pesar de no poder evaluar la infección tuberculosa latente (ITL) por falta de test de Mantoux o IGRAs, se ofrecía tratamiento preventivo de TB a todos aquellos contactos de pacientes con TB (no MDR) menores de 5 años o VIH positivos tras descartar enfermedad activa. Es importante destacar que la visita y la realización de la baciloscopia se ofrecían de forma gratuita, pero no la realización de otras pruebas como la radiografía de tórax o la ecografía torácica dado el carácter concertado de la institución. En diciembre de 2021, y a través de un proyecto financiado por el HUVH, se incluyó el diagnóstico molecular mediante Xpert MTB/rif (Cepheid, Sunnyvale, CA) al programa de contactos y la realización de la radiografía de tórax de forma gratuita.

Resultados

Desde marzo de 2015 hasta septiembre de 2022, se notificaron 6.354 casos de Tuberculosis (TB) en el municipio de Cubal, 695 de los cuales clasificados como multirresistentes (MDR) por fracaso terapéutico previo o confirmación molecular. Durante este período, se valoraron 1.978 contactos de 980 casos índice (15,4% del total de casos notificados) con una media (DE) de 1,4 ($\pm 1,7$) contactos por caso. Un 22,9% (224) de los casos índice estaban clasificados como MDR, un 70,8% (1401) tenían una baciloscopia positiva inicial y un 7,1% (141) eran casos pediátricos.

Un 74% (1.465) de los contactos eran familiares de primer grado de los casos índices. La mediana (RIQ) de edad de los contactos fue de 13 [5-29] años, 1.223 (61,8%) eran mujeres, 550 (27,8%) tenían menos de 5 años de edad y 437 (22,1%) eran

contactos de un caso de TB-MDR. Aproximadamente un 70% (1.379) de los contactos eran del municipio de Cubal.

Un 45,2% (859) de los contactos presentaba al menos uno de los 5 síntomas utilizados para el *screening* inicial. La duración de los síntomas se registró en 542 (63,1%) contactos; 27 (5%) explicaban una duración de más de 6 meses, 171 (31,5%) entre 1 y 6 meses y 344 (63,5%) menos de 1 mes. Un 16,9% (92) de estos contactos presentaba una auscultación pulmonar patológica. Únicamente 329 (16,6%) contactos realizaron la radiografía de tórax como parte del cribaje. Esta se interpretó como patológica en 129 (39,2%) casos.

Finalmente, se inició tratamiento para TB en 200 (10,1%) contactos, 146 (73%) de ellos < 15 años y 112 (56%) ≥ 5 años. Solo se obtuvo confirmación microbiológica en 74 (37%) casos. Cuarenta y ocho (64,9%) mediante baciloscopia y 26 (35,1%) mediante Xpert MTB/rif. Treinta y ocho (19%) contactos iniciaron un esquema de segunda línea y únicamente se confirmó la resistencia a rifampicina mediante Xpert MTB/rif de forma inicial en 4 (10,5%) de ellos. En cuanto a la infección tuberculosa latente, 59 contactos iniciaron tratamiento preventivo, 38 (64,4%) de los cuales menores de 5 años y 3 (5,1%) con infección por VIH. Únicamente 38 (6,9%) de los 550 contactos menores de 5 años iniciaron tratamiento preventivo de ITL. El resto de contactos que inició tratamiento preventivo fue por criterio médico no claramente definido en los registros.

Conclusiones

La participación en el programa de contactos fue baja teniendo en cuenta el número de casos notificados en Cubal y la media de contactos evaluados por caso índice. En contraposición, se inició tratamiento en un alto porcentaje (10%) de contactos, mayoritariamente de forma empírica. El inicio de tratamiento preventivo de ITL en menores de 5 años fue bajo (6,9%).

Bibliografía

1. The End TB Strategy. Available online: <http://www.who.int/tb/strategy/en/>
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update, Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Quantifying bacterial load in sputum of pulmonary tuberculosis by Xpert MTB/RIF to monitor infectivity of tuberculosis among household members

Alexander Mol

Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Alexander Mol

E-mail: AlexanderGerhardDerk.Mol@autonoma.cat

Introduction

Tuberculosis (TB) is a bacterial disease that causes 1,5 million deaths per year and to reduce disease impact exposure to the bacteria, early identification of infected persons and adequate preventive therapy to limit progression from latent tuberculosis infection (LTBI) to active TB disease, is crucial. Classically, TB disease is diagnosed through direct visualization of the bacteria with staining-assisted microscopy techniques, of which acid fast bacilli (AFB) smearing is most known, through culture or through nucleic acid amplification tests (NAAT). A specific real-time polymerase chain reaction (rt-PCR) called Xpert MTB/RIF, which later evolved to Xpert MTB/RIF Ultra, has been developed for TB. Respectively microscopic grading, time to positivity (TTP) and cycle threshold (CT) value of PCR can be used to quantify the bacterial load^{1,2}. The amount of bacteria in a sputum sample is associated with increased infectivity^{3,4}. This study investigated if the Xpert MTB/RIF quantified bacterial load in sputum samples of pulmonary TB patients was correlated with the infection ratio of the TB patients causing LTBI in their households.

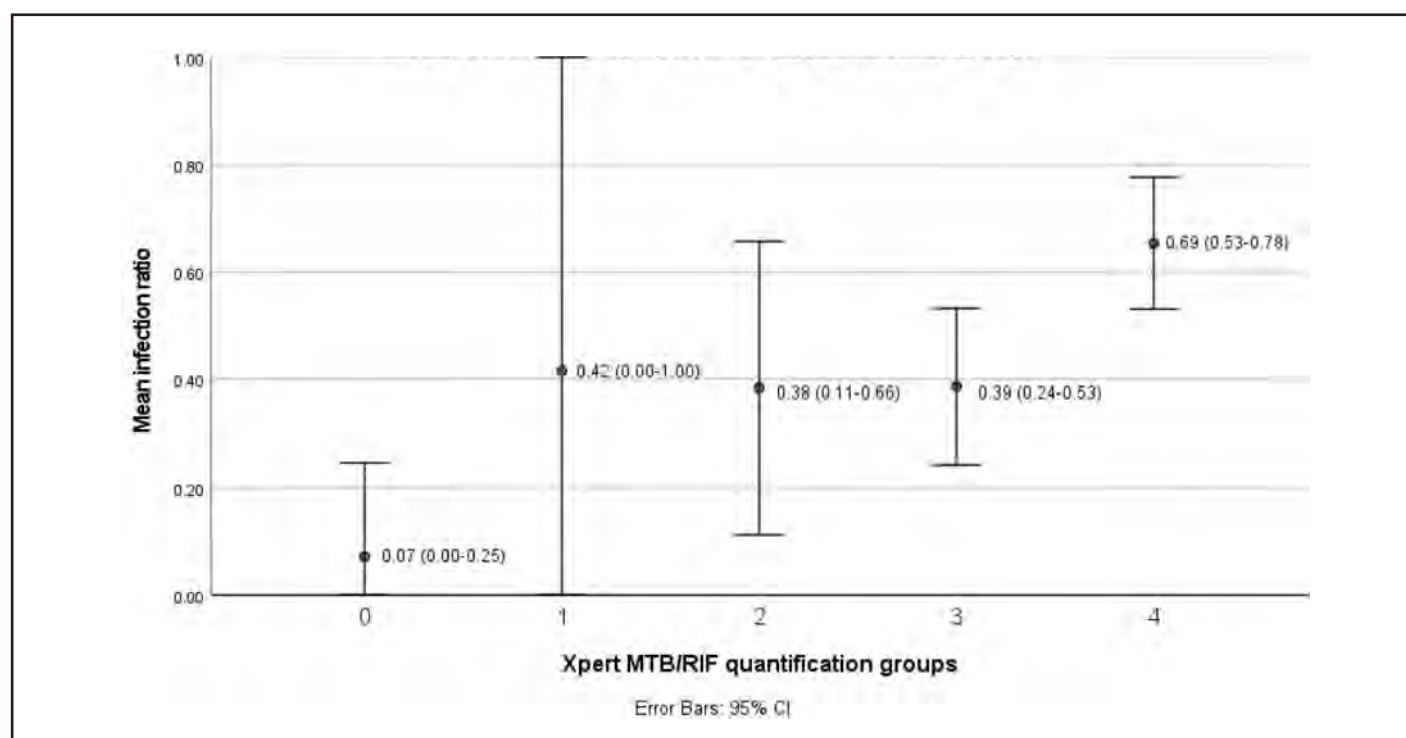
Methodology

In this retrospective cohort study the quantification results of pulmonary TB patients of 16 years or older from Vall d'Hebron University Hospital (VHUUH) between 2010 and 2021 were correlated with the number of LTBI among households found in the contact tracing program. Patients from whom Xpert MTB/RIF on sputum was not used in diagnosis were excluded for analysis of the primary objective. Patients that had no contact tracing investigation or had 0 household members were excluded. The bacterial load detected by PCR was categorized in 4 groups. The Ct value of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra were calibrated to represent a similar bacterial load in each quantification group. Contacts were detected through the Barcelona TB control pro-

gram (PGTB) performed by Agencia Salud Pública de Barcelona and preventive medicine department of VHUUH. Contacts were considered infected if they had a positive tuberculosis skin test (TST), or interferon gamma release assay (IGRA), or through clinical ruling by a medical expert. The proportion of household contacts that was infected of the total number of household contacts of the pulmonary TB patient was the infection ratio, which were grouped in 4 categories (0-25%; 26-50%; 51-75%; 76-100%). Comparing the Xpert MTB/RIF quantification groups with the grouped infection ratio was done through a chi-squared test and comparison of the mean infection ratio per Xpert MTB/RIF quantification group was done through ANOVA test.

Results

Between 2010 and 2021, 1,305 TB patients were identified, of who 911 had pulmonary TB or a combination of extra-pulmonary and pulmonary TB. We excluded 833 patients because: contact tracing was not accessible (364), no Xpert MTB/RIF on sputum available (451), no household members (15) or because younger than 16 years old³. We used 78 TB index patients for analysis. They had 771 listed contacts of which 319 (41,4%) were household members. 126 (39,5%) of them were diagnosed with LTBI. Another 14 cases were detected with of active TB disease, the majority (64,3%) being younger than 17. Categorisation of bacterial load in sputum was as follow. Seven patients had no bacteria detected in the sputum. Three patients were categorized to group 1 (very low: $28 < Ct \leq 38$), 12 patients were categorized to group 2 (low: $22 < Ct \leq 28$), 30 patients to group 3 (medium: $16 < Ct \leq 22$) and 26 patients to group 4 (high: $Ct \leq 16$). Categorisation on infection ratio gave the following results. 31 patients infected 0-25% of their household. 21 patients infected 26-50% of their household. 6 patients infected 51-75% of their household. 20 patients infected 76-100% of their household.

Figure 1. Mean infection ratio per Xpert MTB/RIF quantification groups.

The Xpert MTB/RIF quantification groups are significantly correlated with the grouped infection ratio, with patients in higher quantification groups infecting larger proportions of the family (p -value: 0,013). Mean infection ratio increased significantly over the Xpert MTB/RIF quantification groups (p value: 0,002), as is shown in Figure 1. Among Xpert MTB/RIF negative sputum samples there was still transmission of disease.

Xpert MTB/RIF ct results were correlated with the bacilloscopic grading. Besides, the presence of pulmonary cavities are correlated with increased infectivity (p value: 0,018).

Discussion

According to our study, household members of pulmonary TB patients with high bacterial load are more at risk to be infected than household members of pulmonary TB patients with low bacterial load, and patients with pulmonary TB and negative Xpert MTB/RIF result, may still result in an infection ratio among household members. The observation that TB transmission to younger household members results in active TB disease rather than LTBI stresses the importance of close contact screening, specially when a vulnerable, like paediatric, population is involved. Due to the retrospective study design data collection and merging process was complex and decreased the useful sample size, which reduces the power of the correlation. Nevertheless,

has this study has shown that the role of Xpert MTB/RIF quantification can be elaborated, replacing or supporting AFB smear grading as proxy of bacterial load for identification of the most infectious patients and thus be of aid in contact tracing programs. However, contact investigation should also rely on other factors such as house conditions, overcrowding, diagnostic delay (increase exposure time) or contact susceptibility. Xpert MTB/RIF can be applied as a useful tool in places with limited resources in the hard decision to decide when or where to allocate contact tracing investigation.

Bibliography

1. Blakemore R, Nabeta P, Davidow AL, Vadwai V, Tahirli R, Munsamy V, *et al.* A Multisite Assessment of the Quantitative Capabilities of the Xpert MTB/RIF Assay. 2012 Dec 14;184(9):1076–84.
2. Beynon F, Theron G, Respeito D, Mambuque E, Saavedra B, Buló H, *et al.* Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa. *Scientific Reports* 2018;8(1):1–9.
3. Lohmann EM, Koster BFPJ, le Cessie S, Kamst-van Agterveld MP, van Soolingen D, Arend SM. Grading of a positive sputum smear and the risk of Mycobacterium tuberculosis transmission. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012 Nov 1;16(11):1477–84.
4. Opota O, Senn L, Prod'homme G, Mazza-Stalder J, Tissot F, Greub G, *et al.* Added value of molecular assay Xpert MTB/RIF compared to sputum smear microscopy to assess the risk of tuberculosis transmission in a low-prevalence country. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Jul 1;22(7):613–9.

DÍA 15

MESA: Proyectos en curso o finalizados

Moderadores: **Cristina Vilaplana.** *Microbióloga. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Maria Luiza de Souza. *Neumóloga. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

El mal control de la diabetes ¿favorece el desarrollo de la TB?

Violeta Antonio-Arques¹ y grupo de trabajo de Diabetes-TB (Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martínez, Àngels Orcau, Dídac Mauricio, Manel Mata- Cases, Josep Julve, Elena Navas Méndez, Rai Puig Treserra, Joan-Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlach, Josep Franch-Nadal)

¹Médico de Familia. Área Básica de Atención Primaria La Ràpita. Alcanar.

Correspondencia:

Violeta Antonio

E-mail: violeta.antonio@gmail.com

Introducción

Según la OMS, la Diabetes *Mellitus* (DM) constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB)¹. En los pacientes con DM, se ha demostrado que el mantenimiento de un buen control glicémico evitaría el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares². Según la literatura, el control metabólico también influiría en el riesgo de TB. En un estudio realizado en Taiwán, con una cohorte de 120.000 sujetos, se observó que los pacientes con DM y un control glicémico deficitario presentaban el doble de riesgo de presentar TB que los pacientes no diabéticos, y además este riesgo se relacionaba linealmente con la cifra de glicemia basal³. Parece ser, además, que un pobre control metabólico podría implicar una peor evolución clínica. En un estudio donde se analizaban más de 600 sujetos con DM y diagnosticados de TB, los pacientes con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior al 7% presentaban una TB más grave, con una enfermedad pulmonar más extensa y con más cavitaciones⁴. Se añade, además, una peor respuesta al tratamiento, con frotis persistentemente positivos después de la primera fase de tratamiento intensivo (2 meses) y elevadas tasas de fracaso terapéutico⁴.

Nos planteamos si, en nuestro ámbito de trabajo, el barrio de Ciutat Vella de Barcelona, donde en un trabajo previo se objetivó

que los pacientes con DM presentaban 1,9 veces más riesgo de desarrollar TB (5), el control glicémico influiría en el riesgo de TB.

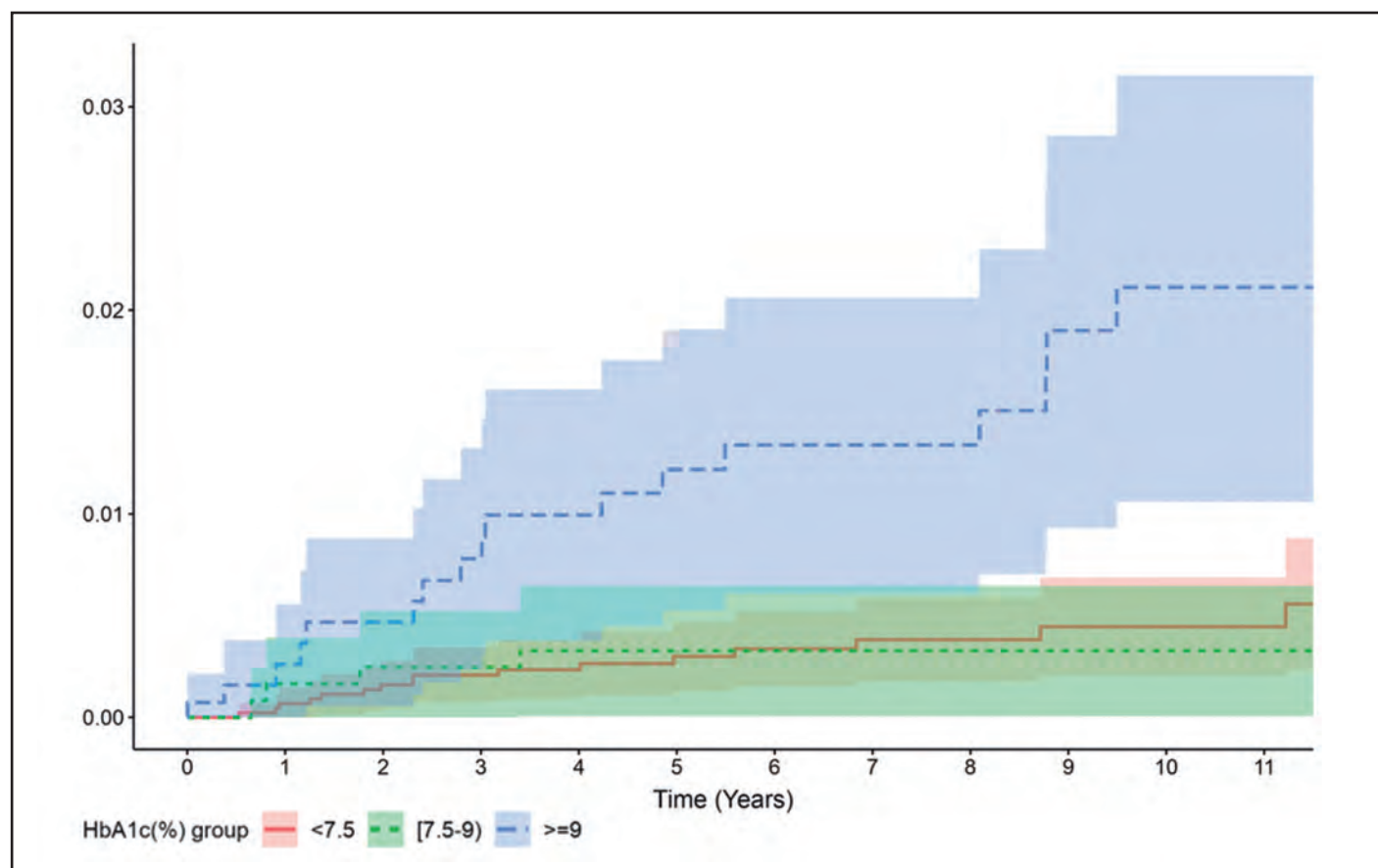
Estudio realizado sobre el papel del control glicémico en el riesgo de TB en *Ciutat Vella*

Este estudio se realiza en la población de Ciutat Vella, distrito de Barcelona que presenta peor nivel socioeconómico, un gran porcentaje de población inmigrante y mayor incidencia de enfermedades infecciosas, especialmente TB, donde prácticamente se triplica la incidencia del resto de la ciudad.

En nuestro trabajo previo, se analizó una cohorte de 8004 pacientes con DM, tanto prevalentes al inicio del periodo de estudio (1 de enero de 2007) como los nuevos diagnósticos a lo largo del periodo de estudio (desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2016), apareados por edad y sexo con pacientes sin DM. El periodo de seguimiento se alargó dos años más, hasta el 31 de diciembre de 2018.

En el estudio actual, se ha llevado a cabo un subanálisis de esta cohorte observacional y retrospectiva de 8004 pacientes con DM, siendo el resultado primario analizado el diagnóstico de TB. Se ha realizado un análisis del tiempo hasta el evento para poder estimar la incidencia de TB de forma global, y también según puntos de corte de HbA1c: $\geq 7,5\%$, $\geq 8\%$ y $\geq 9\%$.

Figura 1. Incidencia acumulada de tuberculosis según nivel de HbA1c.



Resultados

La tasa de incidencia de TB global (calculada en el grupo de DM del que se disponía de datos sobre HbA1c) fue de 90 por 100.000 personas año.

Esta incidencia aumentaba con valores de HbA1c mayores, apareciendo la máxima incidencia en el grupo de HbA1c $\geq 9\%$: 120,5 (95% CI 77,2-179,3) para HbA1c $\geq 7,5\%$, 143 (95% CI 88,3-218,1) para HbA1c $\geq 8\%$ y 183,8 (95% CI 105-298) para HbA1c $\geq 9\%$ (Figura 1).

El riesgo de TB (ajustado por edad, sexo, tiempo de evolución de la DM, complicaciones micro y macrovasculares, consumo de tabaco y alcohol y origen geográfico), también se objetivó creciente según aumentaba el punto de corte: 1,80 (95% CI 0,60-5,42), 2,06 (95% CI 0,67-6,32), y 2,82 (95% CI 0,88-9,06), respectivamente.

Conclusiones

Ante los resultados de nuestro estudio, un mejor control glicémico tiene que ser prioritario, no solo para reducir las complicaciones vasculares de la DM, sino también para disminuir el

riesgo de TB y sus complicaciones. Se remarca la importancia de un buen control glicémico en los pacientes con DM especialmente en zonas de alta incidencia de TB como sería el distrito de *Ciutat Vella* de Barcelona.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321(7258):405-12.
3. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(8):1-15.
4. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci*. 2017;42(2):144-51.
5. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front public Heal* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Jun 25];10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677764/>

Luces y sombras de un estudio sobre la infección tuberculosa latente en Cataluña: pérdidas en la cascada de atención

Pere Godoy e investigadores del proyecto PI18/01751 (Pere Godoy^{1,2}, Ignasi Parrón³, Àngels Orcau⁴, Irene Barrabeig³, Mònica Carol³, Nuria Follià³, Miquel Alsedà^{1,3}, Laura Clotet³, Gloria Ferrús³, Miriam Ros⁴, Maria Sabater³, Sofia Minguell³, Joaquim Ferras³, Pere Plans^{2,3}, Diana Toledo^{2,5}, Joan Pau Millet^{2,4}, Maria Rosa Sala³, Gloria Carmona³, Mireia Jané^{2,3}, Sofia Godoy⁶, Àngela Domínguez^{2,5})

¹IRBLleida. Universidad de Lleida. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). ⁴Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁵Universitat de Barcelona. ⁶Institut Català de la Salut Lleida.

Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Introducción

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han establecido metas ambiciosas para reducir la carga mundial de tuberculosis (TB) en 2030 y han reconocido el papel esencial del tratamiento de infección tuberculosa latente (ITL)¹.

El control de la ITL involucra múltiples etapas, desde la identificación de la población para realizar las pruebas (IGRA o pruebas de tuberculina) hasta la finalización del tratamiento. Algunos estudios indican que se producen pérdidas importantes en todas las etapas de la cascada del estudio de la ITL, especialmente en las primeras etapas y en el momento de recibir la prescripción del tratamiento y su posterior cumplimiento². Evaluar la cascada de atención de la ITL y los factores que se asocian a las pérdidas en cada paso pueden proporcionar información importante para el control de la TB2. El objetivo del estudio fue estimar las pérdidas en dos etapas de la cascada de atención a la ITL (prescripción del tratamiento y cumplimiento del tratamiento) en contactos de casos de tuberculosis pulmonar en Catalunya

Material y métodos

Se realizó un estudio de prevalencia en los contactos de TB pulmonar notificados en el periodo: 01/01/2019 al 30/06/2021. El criterio de inclusión de los casos de TB pulmonar fue tener al menos un contacto que pudiera ser identificado y estudiado. La población del estudio fueron todos contactos censados y estudiados.

Utilizamos el modelo de cascada de atención de la ITL publicado anteriormente³. Se consideraron las siguientes etapas de

la cascada de atención de ITL: (1) identificado como contactos cercanos de pacientes con TB (población de referencia); (2) valorado inicialmente como paciente potencialmente candidato ITL (3) que completó el examen médico y al que se realizó IGRA y/o prueba de la tuberculina (PT) y evaluaciones radiográficas; (4) se le recomendó recibir tratamiento de la ITL (TITL); (5) aceptó e inició TITL; (6) completó TITL.

Definición de pérdida en la cascada de la ITL: para este estudio, consideramos pérdida en la cascada ITL entre los participantes que fueron registrados y se consideraron candidatos a la primera PT o el primer IGRA y además: (1) no contactaron para la prueba, la lectura o no realizaron el segunda PT o IGRA cuando correspondía o (2) no se les prescribió o no iniciaron el TITL o (3) no completaron el TITL.

Las variables dependientes fueron presentar ITL, TB y pérdida en la cascada. Las variables independientes fueron edad, sexo, inmigración, convivencia con caso índice, consumo de tabaco, alcohol, exposición a caso índice bacilífero y/o radiografía de tórax con lesiones cavernosas.

Se calculó la prevalencia de la ITL, la prevalencia de contactos que recibieron prescripción del TITL y la prevalencia del cumplimiento del TITL. Los factores asociados a la prescripción y al cumplimiento del TITL se determinaron mediante el cálculo de la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados

A partir de 847 casos de TBP se censaron 6633 contactos. La prevalencia de ITL fue del 25,1% (1662/6633) y fue superior en hombres (27,6% versus 22,2%; $p < ,001$) y en todos los grupos de

edad respecto a los menores de 5 años (12,7%; $p<,001$). En el conjunto de estas dos etapas se perdieron en la cascada el 46,2% de los pacientes (768/1662): 33,9% (564/1662) antes de iniciar el TITL y 12,3% después de iniciar el TITL (204/1662).

En el 75,7% se prescribió TITL. La prescripción del TITL fue ligeramente superior en los hombres (76,4% versus 75,7%), en los grupos de edad <5 años (94,7%), de 5-17 años (91,2%), de 18-29 años (83,1%), de 29-44 (71,1%), de 45-64 años (67,7%), respecto a los ≥ 65 años (53,2%); en los convivientes con el caso índice (82,5% versus 69,2%) y en inmigrantes (78,0% versus 73,8%).

El 81,5% (871/1068) cumplió el TITL y dicho cumplimiento fue superior en las mujeres que en los hombres (86,0% versus 78,5%), en los grupos de edad <5 años (83,3%), de 5-17 años (94,0%), respecto a los ≥ 65 años (75,0%). El cumplimiento fue inferior en inmigrantes que en individuos autóctonos (78,8% versus 86,6%).

Discusión

El estudio pone de manifiesto una pérdida importante de pacientes candidatos a cumplir el TITL (46,2%) al largo de la cascada de atención a la ITL. Encontramos pérdidas en todos los pasos de la cascada, pero la pérdida más importante ocurrió en las etapas antes del inicio del TITL, lo cual es consistente con los hallazgos de otros estudios². Dos razones principales para estos hallazgos se han identificado previamente: (1) no tener

interés en saber si se ha infectado y (2) percibir bajo riesgo de infección y gravedad para la tuberculosis. Estos resultados y la revisión de la literatura indican que se debería reducir las pérdidas en la cascada de la ITL a través de incentivos, educación de los pacientes y supervisión de los TITL.

Financiación

Proyecto financiado relacionado con el contenido de este artículo: "Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* (PI18/01751)" *this study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Institute of Health Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF-A way of doing Europe).*

Bibliografía

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
2. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, *et al.* The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1269-78.
3. Nosyk B, Montaner JSG, Colley G, *et al.* The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:40-9.

Costes catastróficos asociados a la TB en Paraguay: estudio ELCT-TB de la European South American TB Research Network (EUSAT-RCS)

Juan Espinosa Pereiro¹, Gladys Molinas León²

¹International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes. Infectious Diseases Department. Vall d'Hebron University Hospital. PROSICS Barcelona. Barcelona. Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain. ²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales. Asunción. Paraguay.

Correspondencia:

Juan Espinosa Pereiro

E-mail: juan.espinosa.pereiro@vhir.org

Introducción

La tuberculosis afecta especialmente a los grupos poblacionales con unos determinantes sociales y económicos más precarios. Los costes derivados de la tuberculosis pueden abocar a una degradación de las condiciones de vida no sólo de las

personas que sufren tuberculosis, sino de toda la unidad familiar (Lönnroth & Weil, 2014).

Los costes catastróficos totales, en general o asociados a una enfermedad, se definen como los costes tanto directos como indirectos que suponen más de un porcentaje determinado

de los ingresos anuales de la unidad familiar (normalmente un 20%, algunos autores han utilizado hasta un 40%). La estrategia de Fin de la TB de la OMS para el 2020 tiene como objetivo que ninguna familia tenga que incurrir en costes catastróficos en relación con la enfermedad tuberculosa (WHO, 2014). Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con TB a nivel global sufrieron costes catastróficos en 2019 (WHO, 2021). Entre 2019 y 2021 se llevó a cabo el primer estudio transversal de costes catastróficos en Paraguay (pendiente de publicación). El objetivo de nuestro estudio es evaluar longitudinalmente la incidencia de costes catastróficos, y describir la evolución de los costes desde el diagnóstico a la finalización del tratamiento, entre los adultos con tuberculosis sensible a rifampicina que inician tratamiento en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente, un hospital de referencia de Asunción, Paraguay.

Material y métodos

Diseño del estudio: Estudio longitudinal observacional, para evaluar la evolución de los costes de la enfermedad y su repercusión en la economía de los pacientes y sus familias. Cumplen criterios de inclusión las personas de más de 18 años con tuberculosis pulmonar confirmada, sensible a rifampicina, con menos de 1 mes de tratamiento antituberculoso.

Este estudio utiliza una definición ampliada de costes catastróficos, siendo aquellos costes para la unidad familiar que supongan un 20% o más de sus ingresos anuales, fallecimiento, o la pérdida del empleo o la vivienda familiar que sea atribuible a la tuberculosis. También se considerarán costes catastróficos aquellos relacionados con un perjuicio a los menores de edad en el hogar: absentismo escolar, enfermedad infantil, trabajo infantil.

Tamaño muestral: En Perú y en Brasil se han descrito incidencias de costes catastróficos de 38-41% (Pedroso et al., 2021; Wingfield et al., 2014), y la media global proporcionada por la OMS es del 47%. Estimando una incidencia intermedia, del 45%, un poder del 80% y un error tipo I de 0.05 bilateral, serían necesarios 38.7 participantes, por lo que el tamaño muestral seleccionado es de 40 participantes.

Instrumento de recogida de datos: El instrumento de recogida de datos se ha adaptado y traducido al castellano del iMTA *Productivity Cost Questionnaire* (iPCQ, Bowmans, 2015), de la *Tool to estimate patient's costs* (StopTB Partnership y OMS, 2008), del *Tuberculosis patient cost surveys: generic cost survey* (OMS, 2017), la Encuesta Permanente de Hogares de la Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos, Instituto Nacional de Estadística de Paraguay y el cuestionario sobre la calidad de vida SF-12.

Se realizará una entrevista basal (costes desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento), a los 2 meses de

tratamiento (costes durante la fase intensiva) y a los seis meses o el final del tratamiento (costes durante la fase de continuación). Las visitas de seguimiento podrán ser realizadas vía telefónica.

El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social) de Paraguay (CEI-LSP N° 236/151221). Este estudio es parte de un proyecto que ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea en virtud del acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie n.º 823890.

Estado del estudio y resultados preliminares

Hasta octubre de 2022 se han cribado 84 pacientes con tuberculosis pulmonar, de los que 42 firmaron el consentimiento informado. Cinco de ellos fueron excluidos, 4 al no cumplir criterios de inclusión (4 derrames pleurales sin afectación pulmonar) y uno que firmó el consentimiento informado dos veces. Todos los participantes completaron la visita basal, 28 la visita a los 2 meses, y 11 la visita final. De los 37 participantes, 12 (32.4%) eran mujeres. La media de edad fue de 43.25 años (rango 18-72). En total, 34 de 37 fueron diagnosticados en hospitales terciarios (33 en INERAM y 1 en otro centro).

Todos tenían TB pulmonar, 36 de 37 eran bacilíferos, el diagnóstico del participante no bacilífero se confirmó mediante PCR del esputo. Un participante tenía coinfección por VIH, 26 tenían una serología negativa del ingreso y en 9 no se había realizado. La mediana (Rango Intercuartílico, RIC) desde el inicio de síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de 90 (38- 180) días. Durante la presentación describiremos los resultados de la evaluación económica de la visita basal para estos 37 participantes.

Futuras direcciones

Una vez analizados los datos de este estudio, podrán complementar los del estudio transversal realizado por el Programa Nacional de Tuberculosis. Este estudio tendrá impacto muy positivo en relación a la creación de políticas públicas a raíz de los hallazgos obtenidos, así como también es fundamental destacar la extraordinaria oportunidad que se le otorga a los investigadores paraguayos en participar de proyectos internacionales y poder establecer un grupo autosuficiente de investigadores jóvenes en Paraguay.

Además, este estudio permitirá validar el instrumento de recolección de datos, y adaptar esta metodología para realizar evaluaciones económicas que acompañen a otros estudios del consorcio EUSAT: RIAIta, un estudio clínico prospectivo para evaluar dosis de hasta 35mg/kg/día de rifampicina en población

vulnerable (EudraCT 2020-003146-36) y PriNose, un estudio observacional para evaluar diferentes herramientas diagnósticas para el cribado de tuberculosis en población penitenciaria.

Bibliografía recomendada

- Lönnroth K, Weil DE. Mass prophylaxis of tuberculosis through social protection. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2014;14(11):1032-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70964-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70964-8)
- Pedroso MR, de O, Guidoni LM, Zandonade E, Fregona G, Negri LDSA, Oliveira SM, et al. Catastrophic costs and social sequels due to tuberculosis diagnosis and treatment in Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saude: Revista Do Sistema Unico de Saude Do Brasil*. 2021;30(3), e2020810. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300012>
- WHO. Implementing The End TB Strategy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(12):7250-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.03728-14>
- WHO. Global Tuberculosis Report. 2021.
- Wingfield T, Boccia D, Tovar M, Gavino A, Zevallos K, Montoya R, et al. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru. *PLoS Medicine*. 2014;11(7), e1001675. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001675>

Inmunoterapia de la TB con RUTI. Deconstruyendo el mito del fenómeno de Koch

Pere-Joan Cardona

Departament de Microbiologia. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". LCMN.

Correspondencia:

Pere J. Cardona

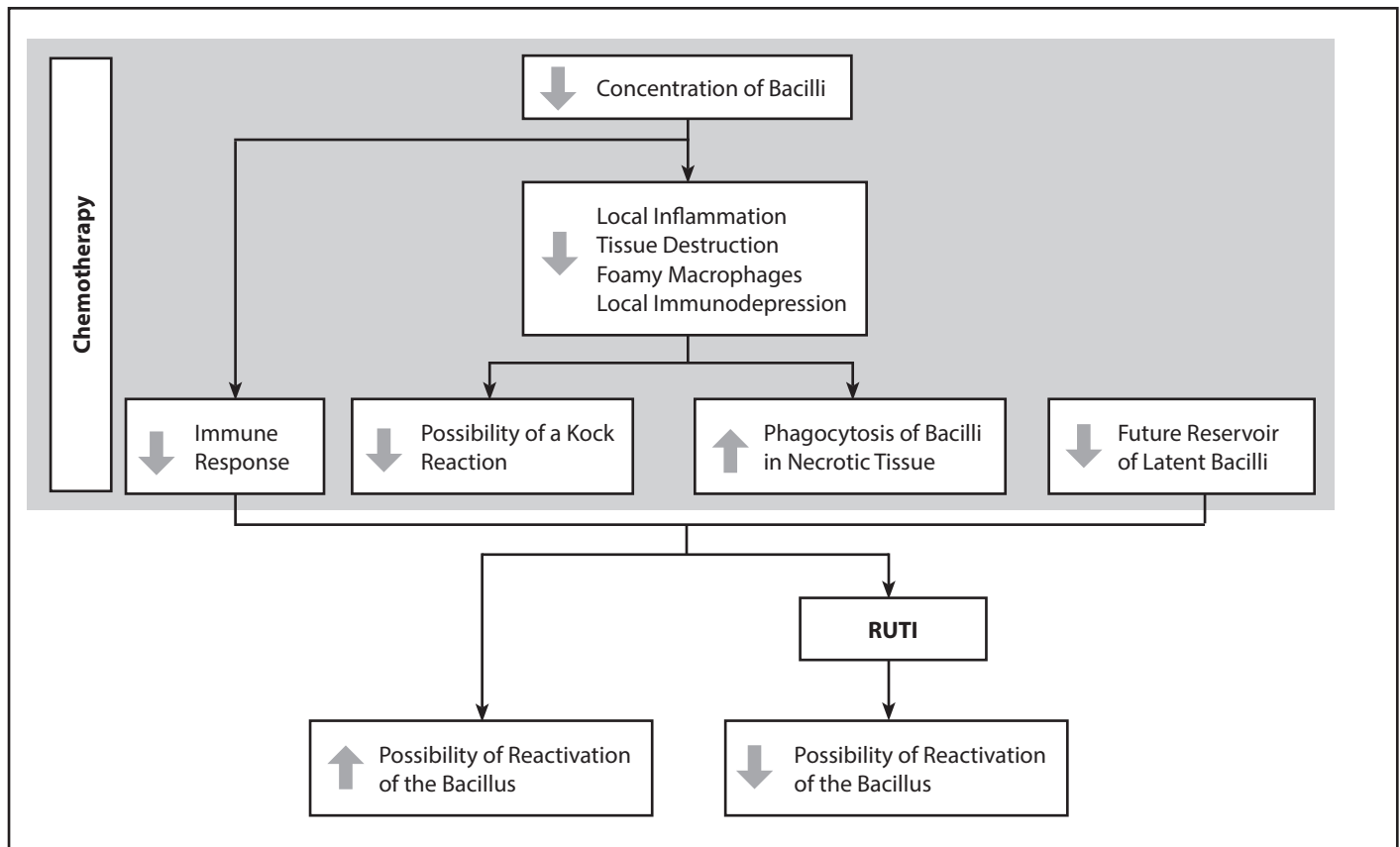
E-mail: pjcardona@igtp.cat

Con la celebración del Décimo Congreso Médico Internacional en Berlín, en agosto de 1890, Robert Koch fue obligado por las autoridades prusianas a incluir en su discurso una breve divulgación sobre sus investigaciones para la cura de la tuberculosis, a lo que llamó "remedio"¹. Poco después, el gobierno prusiano estableció un ensayo clínico para probar este "remedio". Fue un ensayo abierto, sin placebo ni estrategia de doble ciego, incluyendo casos de TB de varias condiciones, y utilizando diferentes dosis y administraciones del "remedio". Finalizado en enero de 1891, los datos mostraron muy malos resultados e indicaban que en algunos casos era la causa de la muerte de los pacientes, atribuyéndole por ejemplo la capacidad de "abrir" las lesiones y provocando la TB miliar¹.

Fue también en enero de 1891 que Robert Koch dio a conocer la naturaleza del "remedio" como un extracto del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* de la muerte, y la reacción que provocaba en los conejillos de indias que se relacionaba con su mecanismo protector¹. Esta reacción es lo que se conoce como el "fenómeno de Koch", y traducido por Bothamley y Grange² del artículo de Koch, la descripción es la siguiente:

"Si se inocula un cobayo sano con un cultivo puro de bacilos tuberculosos, la herida de la inoculación generalmente se resuelve y parece sanar en unos pocos días; sin embargo, después de 10-14 días aparece un nódulo duro que pronto evoluciona para formar una úlcera que permanece hasta que el animal muere. Por el contrario, sucede algo muy diferente cuando se inocula a un cobayo que ya está infectado por M. tuberculosis. En tal animal, la pequeña herida de inoculación también se resuelve inicialmente pero no se desarrolla ningún nódulo. En cambio, se produce un cambio peculiar en el sitio de inoculación durante uno o dos días, puesto que se indura y oscurece extendiéndose hasta un diámetro de 0,5-1 cm. Durante los días siguientes, la piel alterada se necrosa y se desprende, dejando una úlcera plana que suele curar rápida y permanentemente sin afectar los ganglios linfáticos vecinos. Por lo tanto, los bacilos tuberculosos inoculados afectan la piel de un animal sano de manera muy diferente a la de uno tuberculoso. Este efecto no lo causan exclusivamente los bacilos tuberculosos vivos, sino también los muertos, independientemente de que se maten por exposición prolongada a bajas temperaturas, como probé al principio, o por ebullición o por ciertos productos químicos".

Figura 1. Estrategia inicial del uso de la vacuna RUTI, en que se requería el uso de quimioterapia antes de su inoculación, una estrategia marcada por el “fenómeno de Koch” y que ha sido superada. Figura modificada de Cardona PJ⁵.



La misma reacción también fue causada por la inyección de un filtrado de cultivo concentrado del bacilo tuberculoso, el "remedio", entonces llamado "tuberculina vieja"².

La naturaleza exacta del "fenómeno de Koch" ha sido motivo de controversia desde entonces. Como la tuberculina fue utilizada por Von Pirquet como herramienta de diagnóstico, se relacionó con una hipersensibilidad retardada (DTH, por "*delayed type hypersensitivity*") que no estaba relacionada con una protección, contrariamente a la inmunidad mediada por células (CMI, por "*cell mediated immunity*")². Aunque la tuberculosis extensa también se asoció con una reacción de DTH disminuida o ausente. El argumento era que había dos poblaciones diferentes de linfocitos involucradas, como lo sustentaron Orme y Collins, una vez que comenzó el desarrollo de la citometría de flujo³. Por otro lado, Rook enfatizó el papel del TNF-alfa liberado por los macrófagos en la inducción de cavidades pulmonares. De hecho, Rook con Stanford desarrollaron una nueva idea sobre el progreso hacia la TB activa, no relacionada con el concepto de DTH, la inducción de subconjuntos de linfocitos Th1 o Th2, relacionados con la

protección y la progresión, respectivamente. Este fue el origen de una vacuna terapéutica basada en micobacterias ambientales (*M. vaccae*) capaz de inducir una respuesta Th1³.

De hecho, estos autores vincularon la inducción de necrosis intragranulomatosa al "fenómeno de Shwartzman" ligado a la inducción de necrosis en "tejidos preparados", es decir, en aquellos en los que se estaba produciendo un proceso inflamatorio, como en el caso de un granuloma, por la inoculación de lipopolisacárido (LPS). Este fue el origen de varios experimentos para confirmar esta hipótesis⁴, y fue el origen del diseño de RUTI. Esta vacuna se elabora con células fragmentadas de *M. tuberculosis* que se lavan para eliminar moléculas similares a LPS, como el lipoarabinomano (LAM), que es muy abundante en la pared celular de *M. tuberculosis*^{4,5}.

A principios del siglo XXI, cuando se retomó la investigación de nuevas vacunas, se enfatizó mucho el "fenómeno de Koch" como una fuerte reacción para tener en cuenta en el diseño de estas. El concepto "aquellos que no recuerdan el pasado están condenados a repetirlo" fue repetido "ad nauseam" por el profesor

Stefan Kaufmann⁶. Kaufmann fue el máximo líder en vacunas contra la TB y fue Director del *Max-Planck-Institute for Infection Biology* ubicado precisamente en el campus de Charité, donde se localizaba el “edificio triangular” donde trabajaba Robert Koch. Su influencia fue extraordinaria hasta su jubilación.

Es por eso por lo que el temor al “fenómeno Koch” ha marcado el desarrollo de las vacunas contra la TB hasta el día de hoy. De hecho, nunca se contempló el uso de RUTI como vacuna terapéutica sin reducir previamente la concentración bacilar con quimioterapia, como se puede ver en la Figura 1, precisamente para evitarla.

Es por ello que los estudios recientes que demuestran la capacidad bactericida y la reducción de la infiltración con la administración de RUTI, en un modelo de tuberculosis activa en el ratón han promovido ensayos con RUTI en tuberculosis activa, tras una semana de quimioterapia (STRITUVAD, India, clinicaltrials.gov NCT04919239), que ha demostrado su buena tolerabilidad y ha promovido el estudio CONSTAN-ARG para demostrar la ca-

pacidad de acelerar la capacidad bactericida de la quimioterapia tras la inoculación de RUTI al inicio del tratamiento (clinicaltrials.gov NCT05455112).

Bibliografía

1. Cardona PJ. Robert Koch was right. Towards a new interpretation of tuberculin therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(6):385-91.
2. Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity: 1891-1991. *Tubercle*. 1991;72:7-11.
3. Stanford J, Stanford C. Mycobacteria and their world. *Int J Mycobac*. 2012;3-12.
4. Cardona PJ, Llatjos R, Gordillo S, Diaz J, Viñado B, Ariza A, et al. Towards a “human-like” model of tuberculosis: intranasal inoculation of LPS induces intragranulomatous lung necrosis in mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol*. 2001;53:65-71.
5. Cardona PJ, Amat I. Origin and development of RUTI, a new therapeutic vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(1):25-32.
6. Kaufmann SHE. Introduction. Rational vaccine development against tuberculosis: “Those who don't remember the past are condemned to repeat it”. *Microbes Infection*. 2005;7:897-98.

MESA: Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos

Moderadores: **Sarai Quirós.** *Neumóloga. Hospital de Basurto. Bilbao.*
Xavier Casas. *Neumólogo. Servicios Clínicos. Barcelona.*

Estudio de la infección por *Micobacterium tuberculosis* en niños viajeros *Visiting Friends & Relatives*

Tomás Pérez-Porcuna

Pediatra. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:
 Tomás Pérez-Porcuna
 E-mail: tomas.perez.porcuna@gmail.com

Introducción

Una de las principales infecciones importadas por la población migrante (definida como nacida en el extranjero) en Europa es la Tuberculosis (TB)¹. La incidencia de TB en el colectivo inmigrante procedente de países de bajas rentas es superior a la media de los países de acogida. En la mayoría de países europeos con altas rentas, baja incidencia de TB y con un alto flujo de inmigrantes, los casos de TB entre los inmigrantes representan un número absoluto mayor que en la población autóctona². Esta incidencia suele seguir siendo alta durante años desde la llegada de los migrantes al país extranjero¹. Cuando nos referimos a la tuberculosis en edad pediátrica, estudios previos en EE.UU y Canadá han descrito que la mayoría de casos de tuberculosis pediátrica son observados en hijos de inmigrantes indistintamente de si han nacido en el país de acogida o no³.

Esta mayor incidencia entre estos grupos de niños podría explicarse por el mayor riesgo de infección en sus comunidades como ya ha sido descrito previamente en población adulta pero también, al menos en parte, a un aumento de los viajes a sus países de origen para visitar a amigos y familiares (viajeros *Visiting Friends and Relatives* -VFR-) y la exposición a *Micobacterium tuberculosis* en países con una incidencia de TB superior a la del país de acogida⁴.

Los niños con infección tuberculosa latente (ILT) son el objetivo para el control comunitario de la TB porque constituyen un reservorio de TB si no se lleva a cabo un tratamiento preventivo. Asimismo, los niños (especialmente los menores de cinco años)

tienen un mayor riesgo que los adultos de convertir una infección primaria en TB activa, por lo que constituye un grupo prioritario para reforzar las medidas preventivas⁵.

Este estudio tuvo como objetivo estimar las tasas de incidencia de ILTB y TB en niños viajeros VFR que regresan de los países de origen de sus padres inmigrantes e identificar los factores de riesgo para la ILTB y TB.

Metodología

El presente estudio fue llevado a cabo en 5 centros especializados en el consejo pre-viaje y 21 centros de atención primaria de salud en Cataluña durante el periodo junio 2017-diciembre 2020. El protocolo del estudio fue publicado previamente⁶.

Los participantes del estudio eran niños menores de 15 años, inmigrantes o de una familia inmigrante (si nacieron en España). Los criterios de inclusión fueron: 1. Al menos uno de los padres de los niños debe ser de un país o región con alta incidencia de TB (40 casos/100.000 habitantes o más) (Figura 1); 2. Viajar al menos 21 días al país de nacimiento de uno de los padres (o ambos); 3. Obtener el consentimiento informado firmado de uno de los padres o tutores legales.

Las pruebas realizadas fue una tuberculina realizada previamente al viaje. Y al regreso una tuberculina y/o *Interferon Gamma Release Assay* (IGRAs) entre las 8 y 12 semanas al regreso del estudio. En caso de infección por *M. tuberculosis* se realizaron las pruebas necesarias para descartar TB activa.

Figura 1. Países considerados en el estudio por tener regiones con incidencia de tuberculosis superior a 40 casos/100.000 habitantes.



Resultados

De los 740 niños invitados a participar, se incluyeron en la muestra analizada un total de 587 niños, con un tiempo total de seguimiento de 89 años/persona (Figura 1). EL 50,1% fueron niñas, con una mediana de edad de 6,7 años IQR (3,7-9,7), siendo el 92,2% nacidos en España y el 7,0% vacunados con BCG.

La mediana del tiempo de realización del TST antes del viaje fue de 14 días (IQR 8-22). Los principales países de destino de viajes fueron Marruecos (52,2%), Pakistán (10,3%), India (6,7%), Bolivia (5,3%) y Bangladesh (3,9%). La mediana de la duración del viaje fue de 1,2 meses (IQR 0,95-1,8) (Figura 1). En cuanto al alojamiento durante el viaje, el 34,7% fueron exclusivamente en zonas rurales, la mediana de convivientes por hogar de acogida fue de 7 (IQR 6-9), y en el 18% de los casos, hubo fumadores en el hogar de acogida.

Del número total de niños con visitas de control posteriores al viaje, se realizó TST en 584, QFT en 507 y ambas pruebas se realizaron en 504 niños. TST y QFT se realizaron 72,5 (IQR 63-90,75) y 73 (IQR 64-92) días después del regreso del viaje, respectivamente.

Discusión

El número de viajeros de VFR a países con una alta incidencia de TB ha aumentado en Europa en las últimas décadas. Los niños viajeros VFR tienen un riesgo elevado de infección y enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*. Este riesgo es igual o superior a los de la población nativa, por lo que deben considerarse grupos de alto riesgo para LTBI y TB. El fenómeno de los viajeros de VFR puede tener un peso significativo en la dinámica epidemiológica de la TB en países con baja incidencia de TB, dado el gran número de viajeros de VFR, y abordarlo puede ser fundamental para mejorar el control y algún día conseguir la erradicación de la TB en estas regiones.

Bibliografía

1. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, *et al.* Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):55-64.
2. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 –2019 data [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021

[citado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2021-2019-data>

3. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Yansouni CP, McCarthy AE, Hajek J, et al. Spectrum of illness in migrants to Canada: sentinel surveillance through CanTravNet. *J Travel Med.* 2019;26(2):tay117.
4. Monge-Maillo B, Norman FF, Pérez-Molina JA, Navarro M, Díaz-Menéndez M, López-Vélez R. Travelers visiting friends and relatives

(VFR) and imported infectious disease: travelers, immigrants or both? A comparative analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(1):88-94.

5. Maphalle LNF, Michniak-Kohn BB, Ogunrombi MO, Adeleke OA. Pediatric Tuberculosis Management: A Global Challenge or Breakthrough? *Child Basel Switz.* 2022;9(8):1120.
6. Soriano-Arandes A, Caylà JA, Gonçalves AQ, Orcau À, Noguera-Julian A, Padilla E, et al. Tuberculosis infection in children visiting friends and relatives in countries with high incidence of tuberculosis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(36):e22015.

Las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de niños

Ignasi Madrid

Farmacéutico. Promotor SDM. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Ignasi Madrid

E-mail: imadrid@ub.edu

El Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM), del Departament de Tecnologia Farmacèutica i, Físicoquímica, de la Facultat de Farmàcia y Ciències de la Alimentació de la Universitat de Barcelona, desenvolupà en l'any 2017, com a resultat d'una tesi doctoral, un producte innovador per al tractament de la Tuberculosi activa en la població pediàtrica.

Se trata de un preparado líquido que contiene los activos clásicos rifampicina, isoniacida y pirazinamida para su administración oral, dosificable según el peso del paciente, con excelente palatabilidad, que permite una extraordinaria adherencia al tratamiento y, por tanto, un excelente resultado clínico y una caducidad adecuada. Este preparado resuelve definitivamente las dificultades que hasta ese momento presentaba la asociación de los tres activos en una fórmula líquida.

La innovación que supuso este preparado permitió la obtención de una patente europea el año 2018 que, lamentablemente, se perdió al no seguir financiando la Universidad su pase a fases nacionales.

En el camino recorrido desde el año 2017 hasta hoy, se han sucedido diferentes etapas que pueden englobarse en tres grandes ámbitos:

- Presentación del producto en diferentes eventos y organizaciones internacionales vinculadas con la TB en Europa

y USA, así como profesores, clínicos e instituciones de investigación.

- Búsqueda de financiación para acabar de completar el proyecto: ONG, cámaras de comercio, entidades filantrópicas nacionales e internacionales.
- Contactos con laboratorios, tanto nacionales como internacionales, para explorar su interés en el registro y comercialización del producto a nivel mundial.

En el ámbito de Cataluña se presentó el proyecto en:

- “La Marató de TV3” en su edición 2018 de las enfermedades infecciosas.
- Jornadas Internacionales de TB de Barcelona del año 2020.
- En junio de 2021 se realizó un reportaje, por parte de los servicios informativos de TV3, para mostrar el desarrollo y obtención del producto salvando todas las dificultades, y contribuir a su conocimiento por parte del público en general. La situación en este momento es la siguiente:
- Completados todos los estudios relativos a la caracterización de API's, preformulación, formulación, tecnología de fabricación, métodos de validación de control, estudios de estabilidad y de patentabilidad.
- Quedan pendientes el estudio clínico de eficacia comparada entre la nueva forma líquida de administración oral y la que

se sigue actualmente mediante el troceado de comprimidos para adultos. Este estudio está preparado para su realización juntamente con el Hospital de San Juan de Dios, de Barcelona, y con la FUITB, una vez se disponga de la financiación necesaria. También queda pendiente la fabricación de los lotes piloto para registro, acabar la documentación de registro y proceder al registro ante una agencia reguladora, ya sea de un país en concreto o de la EMA. Estos últimos puntos dependen de la obtención de un socio industrial (Laboratorio). Hablando en términos de tiempo y costes, nos situamos entre 1,5 y 2 años y setecientos – ochocientos mil euros aproximadamente para tener el producto en el mercado.

Tras conversaciones con la OMS, esta institución apoyará el producto para impulsar su uso a nivel mundial una vez aprobado por una agencia reguladora.

Visto lo anterior, ¿cuáles son las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de los niños?

La respuesta es relativamente sencilla y compleja a la vez, puesto que en estos momentos la COVID 19 ha absorbido una

parte importante de los recursos disponibles que se dedicaban a la TB y esta situación agrava el panorama. Cabe recordar que la TB causa costes catastróficos en las familias y en las comunidades en las que se instala y que, a pesar de los innegables avances en detección y diagnóstico, aún queda mucho camino para desbancarla de la posición de cabeza que ocupa si, además, se asocia con el VIH.

En estos momentos, acercar un tratamiento innovador a los pacientes pediátricos tan sólo depende de:

- Interés de la industria farmacéutica por aproximar al mercado una formulación de elección en el tratamiento activo de la TB para la población pediátrica sin pensar en beneficios estratosféricos, pero sí en efectividad y amplia visión social. Se precisan socios industriales: laboratorios.
- Recursos financieros relativamente limitados para acabar de desarrollar el proyecto en sus últimas etapas, fundamentalmente el ensayo clínico de eficacia comparada y para posibles extensiones de línea.
- Corto período de tiempo para materializar el producto y disponer de unidades para tratar a la población afectada.

Importación de formulaciones de fármacos antituberculosos en pediatría

Antoni Noguera-Julian

Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria. Unitat d'Infeccions. Servei de Pediatria. Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu. Barcelona.

CIBERESP. Madrid.

Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

En el niño con tuberculosis (TB), el tratamiento es largo y complejo, y supone un reto para las familias. La mala adherencia es la principal causa de fallo terapéutico, que conlleva mayor morbilidad, potencial aparición de resistencias y perpetuación del riesgo de contagio en la comunidad. Diversos factores dificultan la adherencia: la falta de formulaciones pediátricas, el número de comprimidos, la necesidad de ayuno, la palatabilidad, la duración del tratamiento y la toxicidad que asocia en ocasiones. Desde hace unos años, se dispone de comprimidos

dispersables pediátricos de dosis fija (CDPf) que combinan los principales fármacos antiTB orales de primera línea, fáciles de preparar y administrar, y de características organolépticas agradables. Dichos CDPf han sido incluidos en la 6ª Edición de la Lista de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS y se utilizan con éxito en más de 100 países de baja renta para tratar la TB pediátrica.

En España y en la mayoría de países europeos, los CDPf no están disponibles y las formulaciones de antiTB orales de primera

línea no son adecuadas para el tratamiento de los lactantes y niños pequeños. Se dispone de una suspensión de rifampicina solo en la mitad de países. En el caso de isoniazida, pirazinamida y etambutol, solo se dispone de comprimidos. En la práctica clínica, las familias se ven obligadas a partir o triturar los comprimidos, mezclarlos con comida y, en algunos casos, a no respetar el ayuno necesario. Asimismo, los pediatras utilizan las combinaciones de dosis fija del adulto (fuera de la indicación en ficha técnica) o jarabes preparados *ad hoc* en las farmacias hospitalarias, sin disponer de datos de biodisponibilidad o farmacocinética. En ausencia de estudios adecuados, dichas estrategias ponen en riesgo la eficacia y la seguridad del tratamiento en el niño con TB.

En los últimos años, se ha intentado la importación de los CDPf desde distintos países europeos, sin éxito. Las limitaciones encontradas incluyen: la falta de apoyo de los programas nacionales de TB y de las agencias reguladoras de medicamentos debido a la falta de autorización de comercialización de la EMA, procesos y papeleo de importación laboriosos, costos asociados a la importación, tiempos de entrega prolongados (rango de 2 a 6 meses) y limitaciones en la cantidad de medicamento proporcionado.

Dicha importación se simplificaría si la EMA autorizase los CDPf. Resulta paradójico que esto no haya ocurrido teniendo en

cuenta que Europa impulsó y financió el desarrollo y precalificación de estas nuevas formulaciones a través de la OMS, Unitaids y la TB Alliance, "con los mismos estándares rigurosos que los medicamentos destinados a ser utilizados en Europa". En resumen, los niños con TB en Europa no pueden beneficiarse del acceso a los nuevos CDPf debido sobre todo a barreras regulatorias. Resulta urgente facilitar la introducción de medicamentos antiTB aptos para niños en Europa.

Bibliografía recomendada

- Piñero R, Santiago B, Fernandez CM, et al. El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred. *An Pediatr*. 2016; 85: 4-12.
- World Health Organization and UNICEF. Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/WHO_UNICEFchildhoodTBFDcs_Statement.pdf
- World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children: 6th List (March 2017, Amended August 2017), 6th Edn, 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273825>
- Noguera-Julian A, Buonsenso D, McKenna L, Seddon JA, Ritz N. Availability of fixed-dose, child-friendly formulations of first-line tuberculosis drugs in Europe. *Eur Respir J*. 2021; 58: 2101196.

La experiencia de *Serveis Clínic*s tratando pacientes complicados durante más de 25 años

Hernán Vargas-Leguás, Xavier Casas, Núria Forcada, Javier Santiago, M^a Carmen Ruiz, Joan Pau Millet

*Serveis Clínic*s. Barcelona.

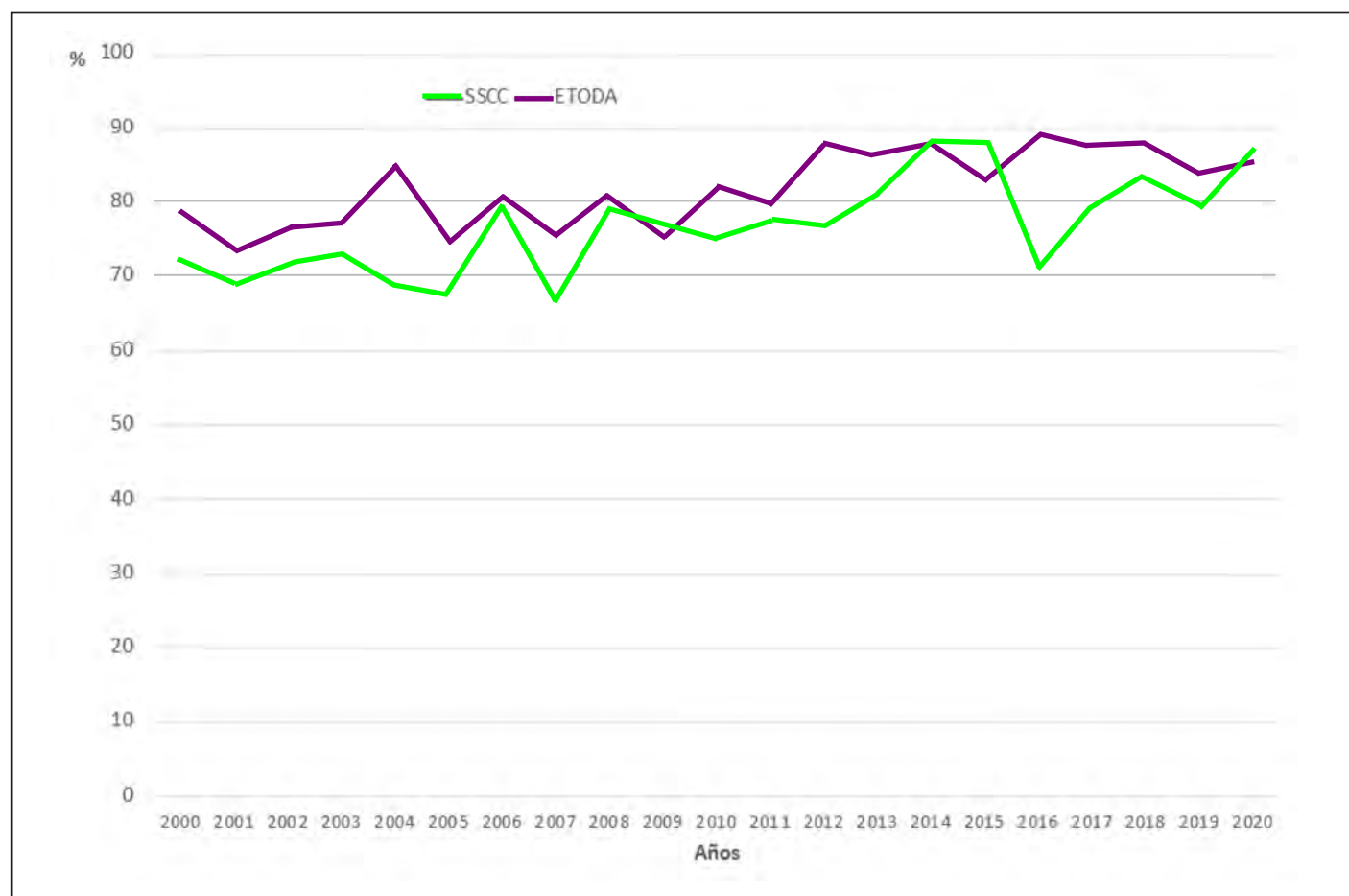
Correspondencia:

Hernán Vargas-Leguás

E-mail: havargasl@yahoo.es

Serveis Clínic (SSCC) nace el año 1993 con el objetivo de contribuir al cuidado del paciente con Tuberculosis (TB) y mejorar su adherencia al tratamiento. Ofrece desde el comienzo recursos médicos y sociosanitarios para tratar y cuidar a los pacientes en coordinación con los Programas de Prevención y Control de la TB de Barcelona y Catalunya. Cuenta con un equipo multidisciplinar, con personal médico y de enfermería,

trabajadoras sociales, farmacia propia, servicio de fisioterapia y talleres para las personas ingresadas. En 1995, desde SSCC se crea el equipo de tratamiento directamente observado ambulatorio (ETODA) con la intención de cubrir las necesidades crecientes de TDO, facilitar el acceso de más personas al tratamiento y mejorar la adherencia más allá de la clínica. Esto se realiza en colaboración con las unidades de vigilancia epidemiológicas

Figura 1. Proporción de pacientes de SSCC y ETODA con resultado de curación al final del tratamiento.

y el CatSalut. El ETODA se inicia en Barcelona ciudad en 1995 y dada la necesidad y sus buenos resultados se extiende en 1997 y 1998 a las regiones de Barcelona Sud (antigua Costa de Ponent), Nord Maresme y Lleida capital.

Entre los años 1996 y 2021 Serveis Clínic ha proporcionado atención a 2049 personas ingresadas en el centro, el 87 % de sexo masculino y el 73% con localización pulmonar de la TB. El grupo de edad más representado es el de 35 y 44 años que representan casi el 30% de los casos, seguido del grupo de 25 a 34 años con el 26%. El 71% de los casos ingresados presentaban estudios primarios o primarios incompletos, y el 7% de las personas que se consideraban analfabetas. La mayoría de los casos ingresados no habían nacido en España (51,8%), sin embargo, este porcentaje fue subiendo cada año desde el 9% de personas inmigrantes en 1996 hasta representar el 88% de las personas atendidas en 2021. Globalmente, el 13% de paciente presenta algún tipo de resistencia a fármacos antituberculosos, el 27,5% presentaba coinfección con VIH y casi el 20% coinfección con VHC, el 6,7% eran diabéticos, el 26% refería consumo de drogas de abuso y

el 47% tenía un consumo problemático de alcohol. Alrededor del 25% de los casos estaban en condiciones de indigencia al momento del ingreso. A pesar de las dificultades que implica la atención de pacientes de esta complejidad, la proporción de curación de los pacientes muestra una clara tendencia ascendente, que en los últimos 7 años tiene una media de 82% de curación, llegando en el último año a 86,5% de pacientes curados.

Por otro lado, con los datos desde el año 2000, el ETODA ha proveído tratamiento directamente observado ambulatorio a 2.748 personas con diagnóstico de tuberculosis, el 29% de sexo femenino y el 67% con TB de localización pulmonar. El grupo de edad más representado fue el de jóvenes entre 25 y 34 años con el 27% de los casos, seguido del grupo de 35 a 44 años. La proporción de personas inmigrantes también muestra una tendencia clara a aumentar en ETODA, desde el 38% en el año 2000 hasta el 80% en el año 2021, la mayor parte proveniente de África y Oriente Próximo. El 72% de los casos tenía estudios primarios o primarios incompletos y 9% se consideraban analfabetos. El 13% de los casos presentaba alguna resistencia a

fármacos antituberculosos, el 5,7% eran diabéticos, el 13,4% utilizaba drogas de abuso, casi el 15% presentaba coinfección con VIH y el 9% con VHC. El 23% de los casos consumía alcohol de forma problemática y el 3,4% eran indigentes en el momento de iniciar el programa. El porcentaje de curación de las personas en ETODA es elevado, con un 82% de manera global, y una media de los últimos 5 años de 86,2% de curación.

En suma, Serveis Clínics y el programa ETODA tienen una larga experiencia en la atención de pacientes complejos que presentan situaciones socioculturales y económicas difíciles y factores de riesgo de mal cumplimiento del tratamiento. Sin

embargo, a través del trabajo coordinado con los programas de prevención y control de la TB y el esfuerzo multidisciplinar enfocado en los pacientes y sus necesidades particulares se han obtenido muy buenas tasas de curación y que mejoran constantemente. Por otro lado, la satisfacción que expresan las personas atendidas motiva a mantener los esfuerzos y a buscar nuevas estrategias para adaptarse continuamente a los desafíos de las nuevas tecnologías y a las diversas y complejas necesidades que presentan los diferentes perfiles de las personas enfermas de tuberculosis que requieren atención especializada.

MESA: Clínica y microbiología

Moderadores: **Cèlia Cols.** *Médico de Familia. CAP Masquefa. Masquefa. Barcelona.*
José A. Domínguez. *Microbiólogo. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.*

TB en ancianos, un problema en aumento

Eva M. Tabernero

Neumóloga. Hospital de Cruces. Bizkaia

Correspondencia:

Eva M. Tabernero

E-mail: e.tabernero.huguet@osakidetza.eus

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública mundial con casi 10 millones de afectados en el mundo. En los países desarrollados se ha conseguido un progresivo descenso en el número de enfermos y los casos se concentran ahora en poblaciones vulnerables. Además de los inmigrantes de países de alta endemia, se detectan dos nuevos perfiles de riesgo: los inmunosuprimidos y los ancianos.

En los países industrializados con baja incidencia de tuberculosis la población geriátrica ha aumentado significativamente en las últimas décadas (alcanzando una esperanza de vida en nuestro país de 85 años para mujeres y 79 para hombres en 2020) y se espera que aumente en el futuro. En España la tasa de incidencia en 2019 fue de 9.7 por 100.000 sin embargo en algunas regiones como Galicia o País Vasco la tasa en mayores de 65 años alcanzó de 20 a 29 por 100.000 habitantes.

La tuberculosis en ancianos supone un porcentaje creciente en muchos países de alta y baja endemia. Por ejemplo, en estudios en China la incidencia de TB en pacientes > de 75 años es de 2 a 6 veces mayor que la media y la tasa de notificación específica por edad es casi 100 veces mayor en > de 85 que en < de 15 años. En USA el riesgo de TB en ancianos es un 50% mayor que entre la población de 21 a 65 años.

La mayoría de la enfermedad tuberculosa en la población anciana se atribuye a la reactivación de la infección tuberculosa latente y los ancianos tienen la mayor tasa de esta ya que el ries-

go es acumulativo a lo largo de la vida, además en su juventud vivieron en un ambiente donde la enfermedad tuberculosa era mucho más prevalente que ahora. Con la edad el sistema inmune tiende a debilitarse, lo que conocemos como "inmunosenescencia" y existe un descenso progresivo de células T con deterioro de la inmunidad adaptativa T dependiente y de la actividad natural killer. El envejecimiento altera también la inmunidad innata afectando a macrófagos y células dendríticas.

Por último, las comorbilidades, más frecuentes en esta franja de edad (ej. diabetes), también contribuyen a aumentar el riesgo de progresión de infección a enfermedad en la población mayor.

Además del alto número de casos, el manejo de la tuberculosis en ancianos presenta varias dificultades en el diagnóstico y tratamiento que suponen todo un reto.

Reto de diagnóstico

Numerosos estudios muestran que la TB en los ancianos es menos expresiva que en los jóvenes con tos, astenia, anorexia y febrícula como principales síntomas y con menos frecuencia de fiebre alta y hemoptisis, estas diferencias parecen aumentar a mayor edad. Esta clínica inespecífica además puede ser enmascarada por las comorbilidades como EPOC o demencia, retrasando aún más el diagnóstico.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo con los datos del registro nacional del PII-TB de SEPAR en el que se

observan diferencias en la expresión clínica de la TB en pacientes ancianos, con mayor pérdida de peso como síntoma inicial y sobre todo con una radiología más inespecífica con menos cavitación y más radiografías normales.

Las formas diseminadas incluyendo las formas miliares son más frecuentes en los adultos mayores probablemente en relación con la disfunción inmunológica en esta población. En la misma línea en el estudio del PII-TB se detectó menor proporción de contactos recientes con caso de TB señalando la importancia de la reactivación de infección tuberculosa latente.

Esta clínica y radiología inespecífica provoca un retraso diagnóstico de hasta 3-4 meses como se observa en cohortes de UK y nuestro país. Este retraso diagnóstico largo pueden tener consecuencias fatales y explicar en parte las altas tasas de mortalidad por tuberculosis en esta población donde no es raro encontrar diagnósticos postmortem.

Respecto al diagnóstico de la infección tuberculosa en >65 años sabemos que la positividad de la PPD por la propia inmunosenescencia desciende y de hecho su negatividad se asocia a mayor mortalidad por todas las causas, los IGRAs tienen mayor utilidad en esta población.

Reto de tratamiento

La tasa de éxito de tratamiento en la población anciana es menor que en jóvenes (un 79% vs 88%) según el estudio del registro español, con una alta mortalidad durante el tratamiento, 16% por todas las causas y 5,3% debido a la propia tuberculosis. Estos datos se repiten en otros países con una mortalidad de hasta el 20% en $\geq$ de 80 años.

En los ancianos la tasa de toxicidad es alta, especialmente hepática, con un 6-20% de toxicidad grave. Las comorbilidades y la polimedicación aumentan el riesgo de interacciones y efectos adversos.

Existe cierta controversia en el tratamiento indicado en esta población, especialmente en el uso de pirazinamida. Según la mayoría de las guías el tratamiento sería similar al de la población general, sin embargo, la guía ATS-CDC de 2016 considera la utilización de regímenes sin pirazinamida con etambutol 9 meses en pacientes >75 años sin enfermedad extensa, especialmente teniendo en cuenta la baja tasa de resistencias en la población anciana. Dos estudios recientes no han encontrado diferencias en la hepatotoxicidad en tratamientos en ancianos con y sin pirazinamida aunque sí mayores efectos adversos gastrointestinales.

En cualquier caso, el tratamiento en esta población debe ser cuidadosamente ajustado al peso y con una monitorización muy estrecha de posibles efectos adversos.

En el registro español, la mortalidad por tuberculosis en mayores de 75 años se asoció al uso de tratamientos alternativos, no acordes a las guías, que fue mayor que en la población joven (5% vs 2%). En el análisis multivariante la mortalidad por TB se asoció significativamente también al bajo peso y la mayor edad. Otros factores conocidos asociados al fracaso de tratamiento en esta población son el tabaquismo activo y la baciloscopia positiva al diagnóstico.

Hay que destacar que una importante proporción de ancianos precisa hospitalización (36% vs 26% en el estudio español), probablemente por mayor severidad, dificultad diagnóstica, falta de soporte social o problemas con la medicación (incapacidad para la ingesta oral o efectos adversos) lo que supone un considerable aumento del coste.

Retos del futuro

A medida que aumenta la esperanza de vida, también en los países con una carga de tuberculosis media y alta, la eliminación de la tuberculosis requerirá dar prioridad a las medidas de control de la tuberculosis entre las personas mayores, con enfoques innovadores para diagnóstico la infección de tuberculosis, con nuevos marcadores de progresión de infección tuberculosa la enfermedad (actualmente en estudio) que puedan ayudar a seleccionar a que ancianos administrar tratamiento de infección tuberculosa y con búsqueda de nuevas estrategias que puedan estimular la inmunidad (en la actualidad existen ensayos clínicos en marcha para investigar la utilidad de la BGC con este objetivo).

Serán necesarias campañas para aumentar la sospecha de TB en esta población e identificar subgrupos de población anciana en los que un screening podría estar indicado. Existen estudios en el sudeste asiático en zonas de alta endemia que apoyan la costo-eficacia de estudios de *screening* de TB previo a ingreso en residencias.

En conclusión, la tuberculosis en los pacientes de edad avanzada supone un reto para el futuro por su clínica más inespecífica y mayor mortalidad. Aumentar la sospecha diagnóstica en esta población es fundamental para minimizar el retraso diagnóstico especialmente en pacientes en instituciones con riesgo de diseminación.

A pesar de una mayor toxicidad en los pacientes de edad avanzada deberían utilizarse regímenes similares a los jóvenes, con una vigilancia más estrecha y un correcto manejo de las comorbilidades y polimedicación para minimizar los efectos adversos.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng> [accessed 14 June 2021].
- Li SJ, Li YF, Song WM, Zhang QY, Liu SQ, Xu TT, *et al.* Population aging and trends of pulmonary tuberculosis incidence in the elderly. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05994-z>
- Cheng J, Sun YN, Zhang CY, Yu YL, Tang LH, Peng H, *et al.* Incidence and risk factors of tuberculosis among the elderly population in China: a prospective cohort study. *Infect Dis Poverty.* 2020 Jan 31;9(1):13. doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0614-9>.
- Yew WW, Yoshiyama, T, Leung, CC, Chan, DP. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people. *Respirology.* 2018;23:567-75. <https://doi.org/10.1111/resp.13303>
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(7):e147–e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- Tabernero E, Rodrigo T, Garros J, Altube L, Garay E, Medina JF, *et al.* TB in the elderly: clinical features and outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(9):842-9. doi: 10.5588/ijtld.22.0010.

Nuevos compuestos antimicolata a partir de fármacos conocidos

Irene Serrano¹, Marina Pedrola², Narcís Juanola², Ouldouz Ghashghaei², Guadalupe Jiménez-Galisteo¹, Francisco Palacios³, Miguel Viñas¹, Concepción Alonso³, Carme Masdeu³, Rodolfo Lavilla²

¹Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Laboratorio de Química Médica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. ³Departamento de Química Orgánica I. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Leioa. Bizkaia.

Correspondencia:

Miguel Viñas

E-mail: mvinyas@ub.edu

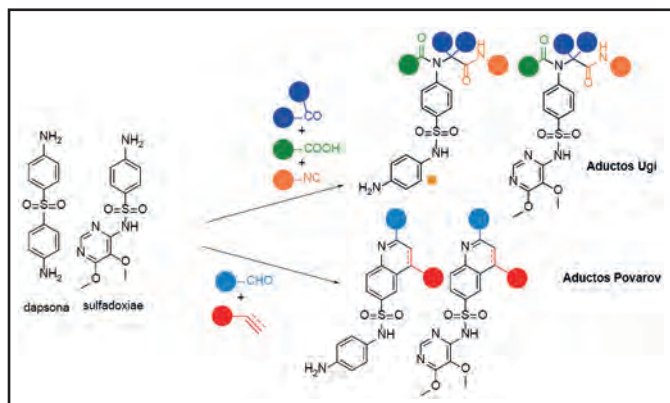
En el contexto del desarrollo de antibióticos, es motivo de ocupación/preocupación la generación de nuevos productos activos sobre micobacterias. Las patologías que ocasionan estas bacterias van en aumento, así como su gravedad. Representando un alto número de víctimas, mal control epidemiológico y finalmente altos costos para los sistemas de salud. Algunos fármacos utilizados para las indicaciones, aunque útiles, están lastrados por potencia limitada, resistencia, efectos secundarios etc. Claramente, necesitamos más agentes quimioterapéuticos en el arsenal de fármacos para estas indicaciones. Planeamos desarrollar una serie de derivados de Trimetoprim (TMP) a través de unas reacciones Multicomponente (MCRs) de tipo *Groebke-Blackburn-Bienaymé* (GBBR) mediante la interacción del fármaco original (TMP) con una variedad de aldehídos e isonitrilos, y analizar los aductos de las MCR resultantes como nuevos antibióticos. Determinando su potencia y eficiencia, considerando también su impacto potencial sobre las bacterias resistentes a los antibióticos¹. Siguiendo esta línea de trabajo, abordamos

la modificación de dos antibióticos (sulfadoxina y dapsona), utilizando la misma metodología basada en MCRs. En este caso, implementamos MCRs de tipo Povarov² y Ugi para obtener los nuevos derivados (Figura 1). Es interesante resaltar que en estas transformaciones se incrementa de manera notable la lipofilia de los aductos generados respecto al fármaco original.

La resistencia intrínseca a los antibióticos en *Mycolata* está directamente relacionada con la presencia de ácidos micólicos en sus paredes³. Todas las moléculas inicialmente puras en estado sólido se solubilizaron antes de los experimentos: primero, se disolvieron en DMSO puro a una concentración de 250 mg/mL para preparar un primer stock a partir del cual se realizaron diluciones seriadas en agua destilada 1:10 (molécula: H₂O; v/v) para experimentos de susceptibilidad. Se desarrollaron ensayos en placa, determinación MIC, curvas de crecimiento y curvas de muerte bacteriana.

Gordonia jacobaea fue aislada en España por el grupo del Prof. Tomás G. Villa en el año 2000. Posteriormente su genoma

Figura 1. MCRs sobre sulfadoxina y dapsona para obtener nuevos compuestos antibióticos.



fue secuenciado y anotado por nuestro grupo y sus proteínas formando canales a través de los ácidos micólicos a nivel investigado también por nuestro grupo⁴. Según los resultados, la especie más cercana es *Gordonia sputi*. Recientemente, se ha demostrado su capacidad patógena. Sus ácidos micólicos son cortos (de 22 a 38 átomos de Carbono).

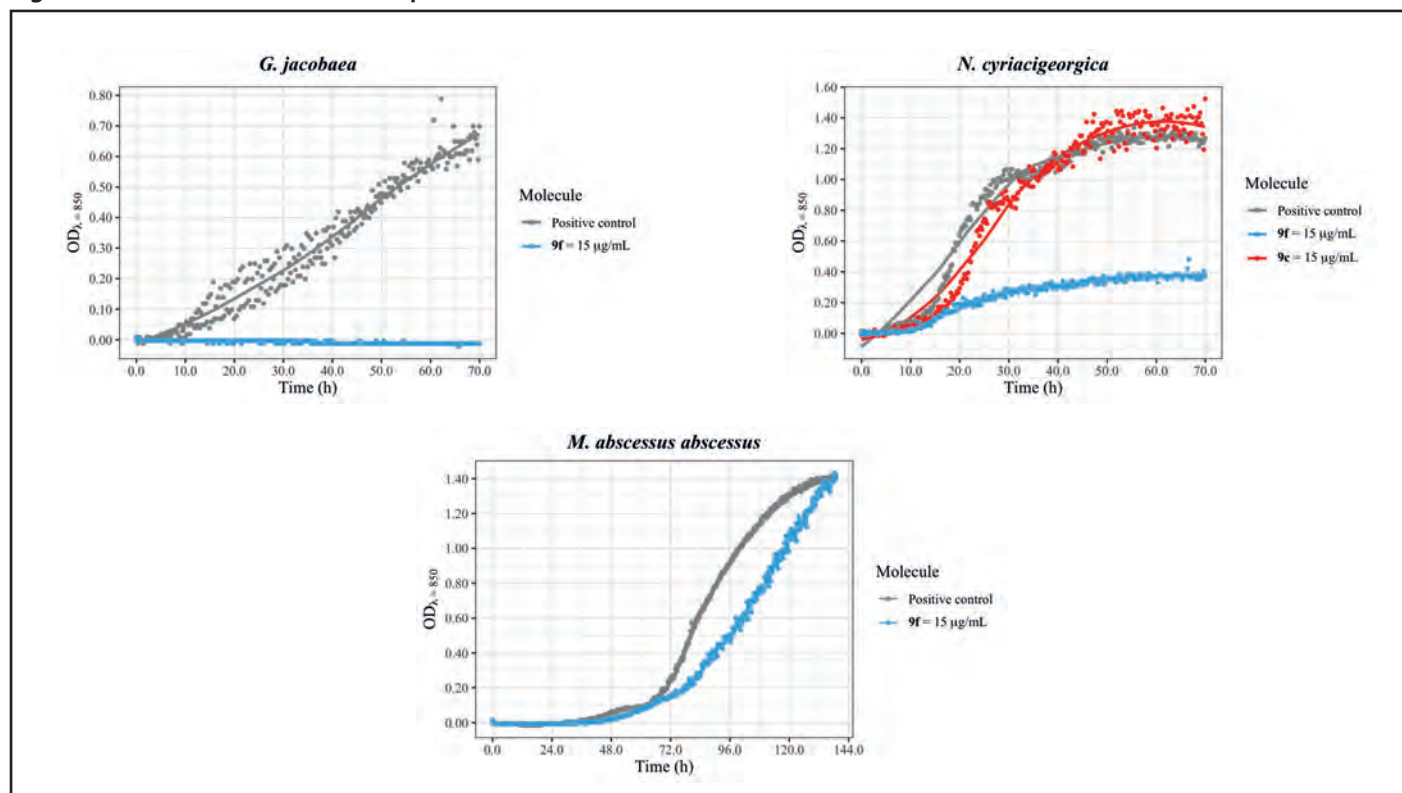
Nocardia cyriacigeorgica es una bacteria incluida en el grupo *mycolata* que alberga ácidos micólicos de longitud media. Previamente incluida en el complejo *N. asteroides*, recientemente

fue diferenciada como especie propia gracias a las pruebas moleculares. La bacteria es el agente etiológico de la nocardiosis. Esta infección evoluciona con frecuencia a infecciones pulmonares graves y severas. Esto es particularmente preocupante en individuos inmunocomprometidos. Sus ácidos micólicos son de tamaño mediano (de 30 a 54 átomos de carbono)⁵.

Mycobacterium abscessus abscessus pertenece al complejo *M. abscessus*, una NTM y una micobacteria de crecimiento rápido. Esta bacteria se encuentra principalmente en fuentes ambientales relacionadas con el agua como piscinas y tanques de agua, aunque se puede encontrar en otros lugares como ganado, agua de mar y dispositivos médicos; por lo que la exposición a esta bacteria es muy común lo que la convierte en el principal agente etiológico de infecciones pulmonares causadas por MNT de rápido crecimiento. La resistencia intrínseca y adquirida a los agentes antimicobacterianos convencionales se ha asociado con esta cepa. Sus ácidos micólicos son largos (de 46 a 58 átomos de carbono)⁴.

Además de los ácidos micólicos, la pared celular de *mycolata* también puede contener lípidos libres, como dimicolatos de trehalosa, glicosil monomicolatos y peptidolípidos. Tanto los lípidos libres como los genuinos ácidos micólicos están dispuestos perpendicularmente a la superficie celular formando un folíolo

Figura 2. Curvas de crecimiento en presencia de las moléculas estudiadas.



similar a una membrana. Se ha señalado que la presencia de ácidos micólicos en la superficie de este grupo de residuos de bacterias plantea dificultades en la entrada de antibióticos y es, en consecuencia, una de las características subyacentes intrínsecas resistencia antimicrobiana. La penetración de antibióticos en *mycolata* depende estrictamente del paso de las moléculas a través de proteínas denominadas porinas que tienen la misma función de las porinas de los Gram negativos, si bien aquí la capa que deben atravesar es la capa de ácidos micólicos y otros lípidos, que no es en sentido estricto una membrana, pero se comporta como tal⁶.

Hemos explorado la capacidad antimicrobiana de estas moléculas, y en particular una de ellas (AT-093) sobre tres micolatas, una perteneciente al grupo de los ácidos micólicos cortos (*G. jacobaea*); uno del grupo de longitud media (*N. cyriacigeorgica*) y uno que alberga ácidos micólicos largos (*M. abscessus*). En la Figura 2 se muestran algunas curvas de crecimiento de las tres cepas bacterianas ensayadas en presencia de algunas de las moléculas estudiadas.

El abordaje experimental seguido permite orientar a los químicos y explorar nuevas estrategias y compuestos que sean

capaces de atravesar las capas hidrofóbicas de las superficies de las *mycolata*. Nuevas modificaciones leves de estos productos deberían abrir nuevas perspectivas para el tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias.

Bibliografía

1. Pedrola M, Jorba M, Jardas E, Jordi F, Ghashghaei O, Viñas M, *et al*. Multicomponent Reactions Upon the Known Drug Trimethoprim as a Source of Novel Antimicrobial Agents. *Frontiers in Chemistry* 2019;7. doi:10.3389/FCHEM.2019.00475/BIBTEX.
2. Ghashghaei O, Masdeu C, Alonso C, Palacios F, Lavilla R. Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discov Today Technol*. 2018;29:71-9.
3. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem*. 1995;64(1):29-63.
4. Jiménez-Galisteo G, Fusté E, Muñoz E, Vinuesa T, Villa TG, Benz R, *et al*. Identification and characterization of a cell wall porin from *Gordonia jacobaea*. *J Gen Appl Microbiol*. 2017;63(5):266-73.
5. Rieß FG, Lichtinger T, Yassin AF, Schaal KP, Benz R. The cell wall porin of the gram-positive bacterium *Nocardia asteroides* forms cation-selective channels that exhibit asymmetric voltage dependence. *Archives of Microbiology*. 1999;171(3):173-82.
6. Nikaido H, Jarlier V. Permeability of the mycobacterial cell wall. *Res Microbiol*. 1991;142(4):437-43.

Utilidad de la proteína C reactiva como predictor de respuesta clínica y microbiológica en pacientes con tuberculosis pulmonar

María Ramírez-Hidalgo¹, Javier Trujillano-Cabello², Adrià Espluges-Vidal³, Mercé Reñé-Reñé⁴, Miguel Santín⁵, Adrián Sánchez-Montalvá⁶, Albert Bernet-Sánchez⁷, Laura Gros-Navés⁸, Miquel Falguera¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ³Servicio de Radiología. Hospital Regional de Vinaròs. Vinaròs. ⁴Servicio de Radiología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad Autónoma de Barcelona. ⁶Unidad de Enfermedades Infecciosas. Unidad de Salud Internacional y Tuberculosis, Hospital Universitario de Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. Grupo de Estudio en Infecciones por Micobacterias (GEIM, Micobacteria Infections Study Group) from Spanish Society of Infection diseases and Clinical Microbiology. Programa de Salud Internacional del Institut Català de la Salut (PROSICS). ⁷Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ⁸Atención Primaria. ABS Lleida Rural Nord. Gestió de Serveis Sanitaris. Hospital Universitari de Santa Maria. Lleida

Correspondencia:

María Ramírez-Hidalgo

E-mail: mframirez.lleida.ics@gencat.cat

Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un parámetro analítico frecuentemente utilizado como marcador de respuesta inflamatoria sistémica tanto en enfermedades agudas como crónicas, sean de causa infecciosa o no. La tuberculosis pulmonar (TBP) pro-

duce una respuesta inflamatoria en el parénquima pulmonar produciendo un aumento de los niveles de PCR, sin embargo, desconocemos la utilidad práctica de dicha asociación.

Varios estudios evaluaron la utilidad de la PCR en la TBP. Algunos autores han asociado una PCR elevada a marcador de

mala evolución clínica¹ o a predictor de conversión retardada del cultivo de esputo². Este último factor sugeriría la persistencia de contagiosidad y podría manifestar un mal cumplimiento o un fracaso terapéutico³.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar si la PCR sérica presenta utilidad clínica en el control y/o el pronóstico de los pacientes con TBP.

Material y métodos

Estudio observacional y retrospectivo realizado en las Unidades de Tuberculosis de 3 Hospitales Universitarios de Catalunya, España (Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Universitari de Bellvitge y Hospital Universitari Vall d'Hebrón en Barcelona), sobre pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y cultivo de esputo positivo desde enero de 2010 a diciembre de 2014. Se incluyeron pacientes con TBP bacilífera, con determinación de los niveles de PCR sérica al inicio del tratamiento y 4 semanas después. Fueron excluidos del estudio pacientes con VIH, infección por micobacterias atípicas o pacientes con pérdida de seguimiento.

Se han analizado variables clínicas, analíticas, radiológicas y microbiológicas y su correlación con los valores de PCR sérica. Se dividió la muestra según el resultado de la PCR según fuera su valor mayor o menor o igual a 50 mg/L, punto de corte establecido teniendo en cuenta tanto la mediana de la muestra (46.9 mg/L, rango intercuartílico 17.5-95) así como el valor aproximado de la PCR que en algunos estudios se ha reflejado como marcador de respuesta inflamatoria elevada, aunque no fuera ésta el objetivo principal de la investigación^{1,2,4,5}. Las variables en ambos grupos se compararon utilizando el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas y el test de Mann-Whitney para las variables continuas. El valor de p considerado estadísticamente significativo fue <0.05. Mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, se comparó la capacidad discriminativa de la concentración de PCR con la positividad del cultivo de esputo.

Resultados

Se han incluido en el estudio 144 pacientes con TBP y baciloscopia de esputo positiva. Tenían una media de edad de 43 años (rango intercuartílico, 26-59 años), con un predominio de pacientes del sexo masculino (74%) y más de la mitad eran fumadores activos (61%). Los síntomas más frecuentes fueron tos (94%), expectoración purulenta (74%) y pérdida de peso (69%).

Todos los pacientes recibieron un tratamiento inicial estándar de 4 fármacos y debido a resistencias o intolerancias un 6.2% requirió la substitución de uno o más de los fármacos por

tratamientos alternativos. Un 2% de los bacilos aislados eran resistentes a la isoniazida y 3.5% eran multirresistentes. Después de 4 semanas de tratamiento, el 33% de los pacientes continuaban presentando un cultivo de esputo positivo y después de 8 semanas, el 8% continuaban con dicha positividad.

Tal y como se puede objetivar en la Tabla 1, se halló una asociación entre un valor inicial de PCR superior a 50mg/dL y la extensión de la enfermedad a su inicio y la posterior persistencia de cultivos positivos a las 4 semanas (p=0.014). Un valor de PCR superior a 50mg/dL a las 4 semanas, se asoció con la persistencia de manifestaciones clínicas sugestivas de TBP activa y cultivo positivo a las 4 (p=0.012) y a las 8 semanas (p<0,001).

Tabla 1. Características clínicas, microbiológicas, radiológicas y analíticas en la primera consulta. Según niveles de PCR con punto de corte en 50 mg/dl (N=144).

	PCR ≤ 50 N = 75	PCR > 50 N = 69	p
Clínica			
Tos	93,3	95,7	0,544
Fiebre	49,3	69,6	0,014
Expectoración	68,0	79,7	0,111
Dolor torácico	33,3	29,0	0,574
Hemoptisis	22,7	13,2	0,144
Pérdida de peso	65,7	81,8	0,033
Microbiología			
BK positiva	70,7	89,9	0,004
Cultivo positivo	25,3	44,9	0,014
Grados BK			0,029
Negativo	29,3	11,6	
Escasos	12,0	8,7	
Algunos	38,7	59,4	
Abundantes	20,0	20,3	
Radiología			
Cavitación	54,7	72,5	0,027
Patrón alveolar	76,8	84,1	0,291
Derrame pleural	12,0	21,7	0,117
Patrón miliar	13,3	30,4	0,013
Número lóbulos			<0,001
Ninguno	8,0	0,0	
1 lóbulo	48,0	23,2	
2 lóbulos	25,3	17,4	
> 2 lóbulos	18,7	59,4	<0,001
Index ^a	60 (20-60)	90 (60-100)	<0,001
Analítica			
Hemoglobina	13,2 (12,1-14,1)	12,2 (11,1-13,1)	<0,001
Leucocitos	8,4 (6,7-10,2)	10,7 (8,0-12,5)	<0,001
Neutrófilos	5,3 (3,8-7,0)	7,8 (6,5-9,5)	<0,001
Linfocitos	2,1 (1,4-2,6)	1,6 (1,2-2,0)	<0,001
RNL	2,6 (1,8-3,5)	5,3 (3,4-6,9)	<0,001

Datos como porcentaje. (a): mediana (intervalo intercuartil). (p) calculada con test de chi-cuadrado o test de Mann-Whitney. BK: Baciloscopia; RNL: Ratio Neutrófilo/Linfocito.

Conclusión

Concluimos que la PCR sérica podría comportarse como un parámetro analítico útil en la valoración inicial de la gravedad de los pacientes con TBP y que la PCR al inicio y al control posterior, a las 4 semanas, podría comportarse como un buen predictor de persistencia de positividad de la baciloscopia y del cultivo de esputo, lo cual puede facilitar la toma de decisiones en relación al período de aislamiento de los pacientes y resultar útil para mejorar el control y la prevención de la enfermedad. Valores de PCR sérica superiores a 50 mg/L podrían obligar a una monitorización más estrecha de los pacientes con TBP.

Bibliografía

1. Huang CT, Lee LN, Ho CC, Shu CC, Ruan SY, Tsai YJ, *et al.* High serum levels of procalcitonin and soluble TREM-1 correlated with poor prognosis in pulmonary tuberculosis. *J Infect.* 2014;68(5):440–7.
2. Komiya K, Goto A, Kan T, Honjo K, Uchida S, Takikawa S, *et al.* A high C-reactive protein level and poor performance status are associated with delayed sputum conversion in elderly patients with pulmonary tuberculosis in Japan. *Clin Respir J.* 2020;14(3):291–8.
3. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustonjee R, Migliori GB, *et al.* Review Tuberculosis-advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers [Internet]. 2016;16. Disponible en: www.thelancet.com/infection
4. Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood J, Lynard O, Toolan M, *et al.* Variation in C - reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 10;16(1).
5. Soedarsono S, Subiantoro MC. Changes of CRP serum levels in pulmonary TB patients with AFB smear-positive sputum before and two months after receiving anti-tuberculosis drug treatment. *Indian J Tuberc.* 2019 Jan 1;66(1):134–8.

Cellular markers and their utility in TB management and treatment monitoring

Irene Latorre

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Irene Latorre

E-mail: ilatorre@igtp.cat

The characterization of the host immune response is essential for understanding tuberculosis (TB) immunopathology and for identifying the different phases inside the immune spectrum that encompasses latency to active disease progression¹. Current tools for detection of latent TB infection (LTBI) are those identifying the immunological state of the host, being the TST and the interferon-gamma release assays (IGRAs) the ones available for using them in diagnosis. Both assays detect sensitization to *Mycobacterium tuberculosis*; however, it is still a challenge to have a test or potential biomarkers for managing the infection and disease. In this sense, it is highly relevant to focus on identifying infected individuals who are at higher risk of developing the disease, or monitoring the efficacy of treatment, having this latter high importance for shortening treatment duration. Furthermore, since *M. tuberculosis* is contained in local tissues, it is also important to investigate the immune response which is mediated at the site of infection. It is known that some cell subsets are specifically

lung-localized, being not represented systemically^{2,3}. Therefore, it is important to characterize local bacilli's immune response to understand the biological basis of the disease; provide a rationale for novel therapies or vaccine regimens; and identification of protective T-cell responses.

The immunological characterization through flow cytometry of different cell markers has opened the possibility of considering them as tools for a rapid diagnosis and disease management. As an example, the expression of several activation/maturation markers on T-cells have been proposed to be related with latency/disease status and outcome⁴⁻⁶. The measurement of these markers requires further evaluation in the context of TB management, and for assessing their potential as biomarkers for monitoring anti-TB therapy efficacy^{7,8}.

Our study is focused on the expression of CD27, CD38, HLA-DR, and Ki-67 activation/maturation markers in *M. tuberculosis*-specific T-cells for evaluating their performance characterizing

latency, active disease, and anti-TB treatment efficacy in cured patients. The expression of the markers was analyzed in CD4+ T-cells producing IFN- γ and/or TNF- α cytokines after PPD or ESAT-6/CFP-10 stimulation. Briefly, the expression of CD27-, CD38+, HLA-DR+ and Ki-67+ markers were significantly increased in active TB when compared with latency (after PPD and/or ESAT-6/CFP-10 stimulation). ROC curve analyses were done to determine the clinical performance of selected T-cell markers, having Ki-67 the best discriminative capacity. Moreover, another objective of this research was to assess the utility of measuring these T-cell markers after treatment completion. Briefly, although there was an inter-individual variation on marker's expression, CD38 and Ki-67 markers changed in those patients who ended treatment. Additionally, high dimensional multiparametric analyses using the flow cytometry data were performed, revealing an increase in CD27 and a decrease in HLA-DR cell clusters within *M. tuberculosis*-specific populations after the end of treatment⁹.

Altogether, these data confirm that the studied markers measured on specific T-cells have a differential expression according to latency/disease status, and end of treatment. Further studies are in the pipeline for assessing the expression changes in these markers during the follow-up of both anti-TB treatment and chemoprophylaxis, as well as investigations directed at the local response immune phenotyping using experimental mice models and different vaccination approaches.

Bibliography

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, *et al.* Tuberculosis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
2. Ogongo P, Porterfield JZ, Leslie A. Lung Tissue Resident Memory T-Cells in the Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol.* 2019;10:992. doi: 10.3389/fimmu.2019.00992.
3. Yang Q, Zhang M, Chen Q, Chen W, Wei C, Qiao K, *et al.* Cutting Edge: Characterization of Human Tissue-Resident Memory T Cells at Different Infection Sites in Patients with Tuberculosis. *J Immunol.* 2020;204(9):2331-6. doi: 10.4049/jimmunol.1901326.
4. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, Bauer A, Chachage M, Ntinginya NE, *et al.* Assessment of the novel T-cell activation marker- tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: A prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:931-8. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70884-9.
5. Latorre I, Fernández-Sanmartín MA, Muriel-Moreno B, Villar-Hernández R, Vila S, De Souza-Galvão ML, *et al.* Study of CD27 and CCR4 markers on specific CD4+ T-cells as immune tools for active and latent tuberculosis management. *Front Immunol.* 2019;9:3094. doi: 10.3389/fimmu.2018.03094.
6. Silveira-Mattos PS, Barreto-Duarte B, Vasconcelos B, Fukutani KF, Vinhaes CL, Oliveira-De-Souza D, *et al.* Differential expression of activation markers by Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+T cell distinguishes extrapulmonary from pulmonary tuberculosis and latent infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1905-11. doi: 10.1093/cid/ciz1070.
7. Hiza H, Hella J, Arbués A, Magani B, Sasamalo M, Gagneux S, *et al.* Case-control diagnostic accuracy study of a non-sputum CD38-based TAM-TB test from a single milliliter of blood. *Sci Rep.* 2021;11:13190. doi: 10.1038/s41598-021-92596-z.
8. Vickers MA, Darboe F, Muefong CN, Mbayo G, Barry A, Gindeh A, *et al.* Monitoring anti-tuberculosis treatment response using analysis of whole blood Mycobacterium tuberculosis specific T cell activation and functional markers. *Front Immunol.* 2020;11:572620. doi: 10.3389/fimmu.2020.572620.
9. Díaz-Fernández S, Villar-Hernández R, Stojanovic Z, Fernández M, De Souza Galvão ML, Tolosa G, *et al.* Study of CD27, CD38, HLA-DR and Ki-67 immune profiles for the characterization of active tuberculosis, latent infection and end of treatment. *Front Microbiol.* 2022;13:885312. doi: 10.3389/fmicb.2022.885312.

MESA: TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas en colectivos especiales

Moderadores: **Vicente Martín.** *Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de León. León.*
José J. Antón. *Experto en VIH. Centro Penitenciario de Albolote. Granada.*

Derramamiento del exceso de riesgo de TB de las prisiones a la comunidad. El caso de Paraguay

Guillermo Sequera

Epidemiólogo. Ministerio de Salud. Paraguay.

Correspondencia:
Guillermo Sequera
E-mail: guillesequera@gmail.com

Introducción

Los recientes aumentos de la incidencia de la tuberculosis (TB) en Paraguay y en Brasil y la creciente concentración de este problema TB dentro de las cárceles resaltan la urgencia de focalizar estrategias para interrumpir la transmisión y prevenir nuevas infecciones dentro y fuera de los centros penales. Sin embargo, aún se desconoce la dimensión que juegan las poblaciones de ciudades específicas y sus instituciones penitenciarias en la transmisión^{1,2}. En tal sentido, este trabajo cuantifica y describe el riesgo para desarrollar TB en prisión y cómo persiste este riesgo una vez que se sale de prisión, además de detallar filogenéticamente cómo se generan clústeres comunes entre la prisión y la comunidad.

Metodología y hallazgos

En una primera etapa realizamos una cohorte retrospectiva de casos donde vinculamos el Censo Nacional de Prisiones de 2013 del Ministerio de Justicia con las notificaciones de TB del Programa Nacional de TB (PNTB) de 2010 a 2021. Usamos modelos de riesgos proporcionales de Cox para cuantificar el riesgo de TB durante y después del encarcelamiento e identificar factores de riesgo intrínsecos de la prisión o del individuo. El 16,0% (451/2.810) personas desarrollaron TB. El 9,3% (262/2.810) de los

casos de TB ocurrieron durante el encarcelamiento, el 29,7% de ellos durante su primer encarcelamiento. El 6,7% (189/2.810) de los casos de TB ocurrieron fuera del centro penitenciario, el 35,4% de ellos después de su primer encarcelamiento. El Hazard Ratio (HR) de desarrollar TB fue de 1,97 (95% IC 1,26-3,08) a los seis meses de ingreso a prisión y aumentó a 2,78 (95% IC 1,82-4,24) a los 36 meses o más. La TB HR aumentó con cada reingreso de 1,99 (IC 95% 1,52-2,61) en el primer reingreso a 3,36 (IC 95% 2,50-4,50) en el cuarto reingreso. El hacinamiento en los pabellones y celdas de la prisión se asoció con un mayor riesgo de tuberculosis. Después de la liberación, el riesgo de TB disminuyó considerablemente, pero se mantuvo más de 10 veces mayor que el de la población general 8 años después de la liberación.

En una segunda etapa realizamos vigilancia genómica prospectiva, secuenciando 471 genomas de *M. tuberculosis*, dentro y fuera de las prisiones en las dos áreas urbanas más grandes de Paraguay, Asunción y Ciudad del Este, de 2016 a 2021. Encontramos evidencia genómica de transmisión reciente frecuente dentro de las prisiones y vínculos de transmisión que abarcan cárceles y poblaciones aledañas. Identificamos una señal de propagación frecuente de *M. tuberculosis* entre áreas urbanas y marcamos la expansión reciente del tamaño de la población de los tres grupos de transmisión genómica más grandes.

Figura 1. Riesgo de incidencia de TB entre a) personas encarceladas y b) personas previamente encarceladas y tiempo después de la liberación, respectivamente, para el primer ingreso a la prisión y los ingresos posteriores, con un intervalo de confianza del 95%, en sombreado azul y morado. Los histogramas son casos de TB por cada año de seguimiento.

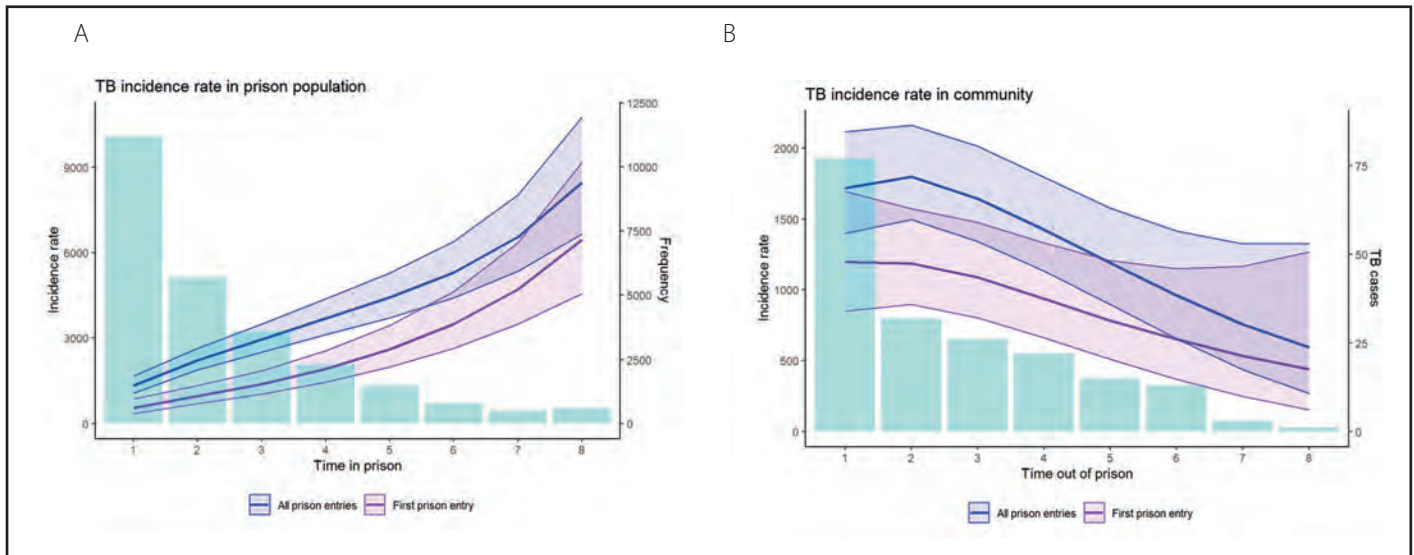
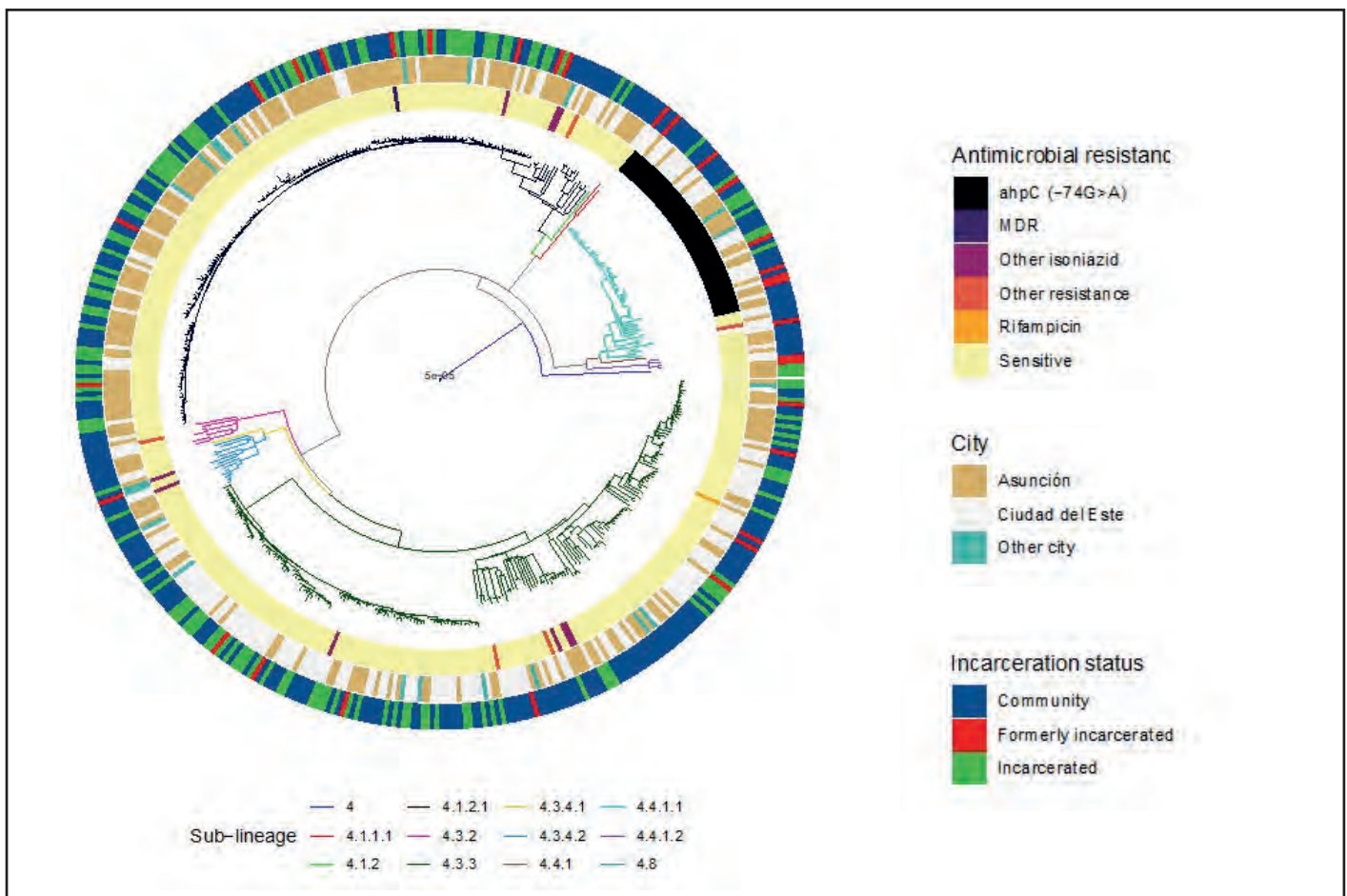


Figura 2. Los aislamientos de *M. tuberculosis* de personas encarceladas y no encarceladas están estrechamente relacionados en Paraguay. Una filogenia de máxima probabilidad de 471 aislamientos de tuberculosis del linaje 4. Los anillos están coloreados según la resistencia a los antimicrobianos; ciudad de muestreo; y estado de encarcelamiento. Se observa en negro un promotor de mutación *ahpC*.



Conclusión

Juntos, nuestros hallazgos resaltan la urgencia de fortalecer los programas de control de la TB con alto enfoque en reducir el riesgo de transmisión dentro y fuera de las cárceles, dando el peso que corresponde al antecedente de haber pasado por prisión, donde tanto en Paraguay como en Brasil, la incidencia fue 70 veces mayor que fuera de las cárceles en 2021.

Bibliografía

1. Walter KS, Martinez L, Arakaki-Sanchez D, Sequera VG, Sanabria GE, Cohen T, *et al.* The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons. *The Lancet*. 2021;397(10284):1591-6.
2. Sequera VG, Aguirre S, Estigarribia G, Cellamare M, Croda J, Andrews JR, *et al.* Increased incarceration rates drive growing tuberculosis burden in prisons and jeopardize overall tuberculosis control in Paraguay. *Sci Rep*. 2020 Dec 4;10(1):21247.

Infección tuberculosa latente: situación actual en las prisiones españolas

Fernando Ruiz Rodríguez

Medicina familiar y comunitaria. Centro Penitenciario de Albolote. Granada.

Correspondencia:

Fernando Ruiz Rodríguez

E-mail: fernando.ruizr58@gmail.com

Dadas las condiciones propias del medio las prisiones son un importante foco de tuberculosis (TB) y en España no es diferente. Desde el año 1991, cuando se editó el programa de detección y control de la TB en las prisiones, la situación de la enfermedad tuberculosa ha mejorado notablemente pasando de unas tasas del 37000/000 en 2003 a una tasa aproximada de 3500/000 en 2020¹.

En cuanto a la infección tuberculosa latente (ITL) se estima que a nivel mundial el 23% de la población está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*². En las prisiones las tasas de infección están entre el 40- 54% de los internos como se ve en la Tabla 1. Estas cifras son similares las de países de nuestro entorno (en Suiza están publicadas unas cifras de ITL del 47%³).

Es conocido que aproximadamente el 10% de los infectados evolucionarán a TB por lo que es muy importante actuar sobre los infectados para intentar eliminar ese eslabón de la cadena epidemiológica, especialmente sobre aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad como infectados por el VIH, adictos a drogas, alcoholísticos, diabéticos, inmigrantes de zonas de elevadas tasas, tratados con inmunosupresores, etc.

El diagnóstico

En la actualidad aún no existe ninguna prueba que establezca de forma definitiva el diagnóstico de ITL por lo que a este se llega por la demostración de una respuesta inmune a

los antígenos (Ag) de *M. tuberculosis* y excluyendo la TB activa⁴. En las prisiones dependientes de la Secretaría General de II.PP. del Ministerio del Interior sigue siendo el método diagnóstico utilizado de forma habitual la intradermoreacción con tuberculina (PT), esta prueba se realiza de forma habitual en todos los ingresos procedentes de libertad y en los casos negativos se repite anualmente salvo en los infectados por el VIH en los que se repite semestralmente.

Aún continua vigente la edición del programa de control de la TB en el medio penitenciario de 2010⁵ y por tanto se sigue considerando positivos a las PT>5 mm independientemente de vacunación con BCG previa y se recomienda el uso de IGRAs en caso de inmunocompetentes con BCG y en pacientes infectados por el VIH con menos de 200 CD4/mL, y en VIH con más de 200 CD4, pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y en trasplantados hacer PT e IGRA⁶.

En los casos de contactos con enfermos bacilíferos de TB se utiliza el esquema de estudio por círculos concéntricos dependiendo la clasificación de los contactos en uno u otro círculo de la estructura y condiciones de vida de cada centro.

El tratamiento

El tratamiento de la ITL (TITL) se prioriza en función de factores de riesgo y en las cárceles españolas se establecen tres niveles de riesgo para indicar el TITL:

Tabla 1. Tasas publicadas/comunicadas de ITL en prisiones españolas.

Autor	Tasa ITL	Población
Ruiz F; comunicación Congreso SESP, 2008	44,2%	Ingresos 1 ^{arios}
García J, et al. <i>Rev Esp Sanid Penit</i> ; 2010;12	50,4%	Estudio PREVALHEP
Solé N, et al. <i>Rev Esp Sanid Penit</i> ; 2012;14	49,3%	Inmigrantes
Marco A, et al. <i>Rev Esp Sanid Penit</i> ; 2012;16	40,3%	Ingresos recientes
López de Goicoechea-Saiz ME, et al. <i>Rev Esp Sanid Penit</i> . 2018;20.	54,6%	Población interna

- Riesgo muy alto: contactos íntimos con enfermos de TB, ídem frecuentes y además infección por VIH, convertidores recientes (< 2 años) y pacientes con radiografías con lesiones fibróticas compatibles con TB antigua no tratada y sin signos de actividad.
- Riesgo Medio: pacientes con patologías médicas y/o tratamientos que aumentan el riesgo de TB.
- Bajo riesgo: sin factores de riesgo.

Normalmente se tiene en cuenta la probable duración del paciente en la prisión, priorizando aquellos internos que se prevea que van a pasar el tiempo suficiente para completar el TITL. También se investigan factores predictores de mala cumplimiento como trastornos psiquiátricos, consumo activo de drogas, historia de mala adherencia a otros tratamientos, etc.

En aquellos casos de TITL correcto previo solo se vuelve a indicar solo si hay infección por el VIH, padecer otro proceso médico de riesgo para el desarrollo de TB y en casos de exposiciones muy extensas con casos secundarios o conversiones.

Con qué se trata

Actualmente se usan las siguientes pautas:

- Isoniacida (H) a dosis de 300 mg/día o 900 mg/día/2 días a la semana durante 6 a 9 meses, se añade piridoxina (25 mg/día) en caso de embarazo.
- Rifampicina (R) 600 mg/día durante 4 meses; esta se usa en pacientes que no toleren la H o contactos con tb activa resistente a H pero sensible a R.
- R+H durante 3 meses a dosis de H: 5 mg/Kg/día (máximo 300 mg/día) y R a dosis de 10 mg/Kg/día (máximo 600 mg/día). Es la pauta que más interesa en prisión ya que tiene una mejor adherencia al haber presentaciones comerciales con ambos fármacos juntos y, además, al ser más corta, puede ser completada por más internos lo que también lo favorece el hecho de ser más corta.

Es deseable que todas las pautas sean administradas de forma directamente observada (TDO), pero se considera obligatorio

que las pautas cortas y las intermitentes si sean en TDO. De todas formas, la decisión de administrar el TITL debe ser consensuada con el paciente dejándole muy claros los beneficios y riesgos del tratamiento ya que la adherencia es el principal determinante de su eficacia.

Hay pocos datos sobre cuantos TITL, solo en una publicación⁷ recogen que en ese centro había alrededor de un 30% de TITL.

Conclusión

La ITL sigue siendo muy frecuente en las prisiones y su manejo es fundamental para un buen control de la TB.

Hay que modificar algunos de los puntos del programa de prevención y control de la Tb en prisión en lo referente a la ITL, especialmente en cuanto al protagonismo de los IGRAs y tal vez considerar positivos en los inmunocompetentes las PT>10 mm de induración para favorecer la especificidad.

Optimizar el tratamiento: preferible iniciar pocos TITL y que se complimenten bien a que se comiencen muchos y se terminen pocos y/o se hagan mal.

Bibliografía

1. Secretaría General de Instituciones Penitenciarias. Informe General 2020.
2. Arias M, et al. Nuevas perspectivas en ITL. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(2):74–75.
3. Ritter C, et al. Prevalence of positive tuberculosis skin tests during 5 years of screening in a Swiss remand prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(1):65-9.
4. Menzies D. Aproximación diagnóstica de la ITL en adultos. *UpToDate*. Actualización 22 agosto 2022.
5. Programa de prevención y control de la TB en el medio penitenciario. 3ª ed. 2010.
6. Tomado de Santin M, et al. Guías para el uso de pruebas de interferón gamma en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:303, e1-303.e13.
7. López de Goicoechea-Saiz ME, et al. Prevalencia y factores de riesgo asociados en una prisión española. *Rev Esp Sanid Penit*. 2018;20(1):4-10.

Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España

Manuel A. Villanueva

Neumólogo. Hospital Universitario San Agustín de Avilés. Asturias.

Correspondencia:

Manuel A. Villanueva

E-mail: manuel.villanueva.montes@gmail.com

Introducción

Durante muchos años la descripción de enfermedades por MNT era casi anecdótica, pero en los últimos 20 la situación ha cambiado¹. Las infecciones por MNT y los casos definitivos de enfermedad constituyen un verdadero reto asistencial. Se disponen de pocos trabajos que permitan concretar la realidad asistencial en España².

Objetivos

Objetivo principal

Analizar la frecuencia de las diferentes especies de MNT las características clínicas, los factores predisponentes y los tratamientos pautados.

Objetivos secundarios

- Conocer el número de pacientes con enfermedades por micobacterias no tuberculosas y los factores relacionados con la probabilidad de padecerlas.
- Analizar la evolución en aquellos sujetos que recibieron tratamiento y los aspectos que pueden influir en el fracaso terapéutico.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional multicéntrico prospectivo. Los pacientes con aislamiento de una micobacteria no tuberculosa durante el periodo comprendido entre septiembre del 2015 a noviembre del 2017 se incluyeron en la base de datos del Registro Nacional SEPAR del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Participaron veinte centros sanitarios de 9 comunidades autónomas (Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, Cataluña, Madrid, Andalucía, Baleares y Canarias).

Resultados

Se estudiaron un total de 515 pacientes con aislamiento de una MNT. La edad media fue de 64,7 años (1-95) con predominio de varones: 317 (61,6%). Solo un 6,8% eran extranjeros.

Dentro del estudio diagnóstico se realizó TC de tórax al 80% de los que tenían criterios de enfermedad. Las muestras recogidas para el aislamiento de las MNT fueron esputo en 365 pacientes (76%) y aspirado bronquial en 122 pacientes (25%). Un 3% se recogieron a través de biopsia. Presentaron baciloscopia positiva un 30,3% de los que desarrollaron enfermedad.

Cumplían criterios de enfermedad 191 pacientes (37%) siendo las MNT más frecuentes *M. avium complex* (57,6%), seguida de *M. abscessus* (9,9%) y *M. kansasii* (7,3%). Se analizaron los distintos factores de riesgo que podrían facilitar las enfermedades por MNT. En el análisis de regresión logística, estaban relacionados de forma independiente la presencia de VIH, fibrosis quística, bronquiectasias y lesiones residuales.

Se realizó antibiograma al 51% de los pacientes tratados sobre todo cuando las especies aisladas eran *M. abscessus* y MAC. Se indicó tratamiento en 145 pacientes (76% de los que cumplían criterios). En los pacientes con enfermedad por MAC las pautas tuvieron macrólidos en el 98,7%, en los casos por *M. kansasii* el 92,8% recibieron una pauta de isoniazida, rifampicina y etambutol, mientras que para *M. abscessus* se utilizaron 13 fármacos combinados en 13 regímenes diferentes, especialmente claritromicina (65%), amikacina intravenosa (59%) y linezolid (59%). Se realizó cirugía en 6 casos: 4 debido a MAC y 2 a *M. abscessus*.

En la Tabla 1 se refleja la evolución final de los casos de MNT. El tratamiento se realizó con éxito en 123 (85%), y este hecho se relacionaba de manera independiente con no tener factores de riesgo (OR: 7,25; IC 95%: 0,93-56,44; p=0,04).

Tabla 1. Evolución final de los casos más frecuentes de MNT tratados.

	MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. simiae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Casos	110	14	8	6	5	19	10	9
Tratamiento	79 (72%)	14 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1 (20%)	17 (89%)	7 (70%)	8 (89%)
Revisión	97 (88%)	13 (93%)	8 (100%)	6 (100%)	3 (60%)	18 (95%)	10 (100%)	9 (100%)
Curación	36 (46%)	9 (64%)	2 (25%)	3 (50%)	0	5 (29%)	5 (71%)	5 (63%)
Tratamiento completado	29 (37%)	3 (21%)	5 (62%)	3 (50%)	0	3 (18%)	2 (29%)	2 (25%)
Tratamiento exitoso	82%	86%	87%	100%	0	47%	100%	88%

Conclusiones

- *Mycobacterium avium complex* es la especie que con más frecuencia causó enfermedad.
- En nuestra serie se han tratado un número elevado de casos con enfermedad, con evolución satisfactoria en un porcentaje similar a lo comunicado previamente, probablemente condicionado por un alto grado de cumplimiento de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas.

- La presencia de enfermedades asociadas también parece influir en el resultado final.

Bibliografía

1. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease: A systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18:1370–7.
2. Martín Casabona N, Rosselló Urgell J, Alberte A, et al. Micobacterias ambientales en España: Aislamientos en el período 1976-1996. *Medicina Clínica*. 2000;115:663–70.

Serie europea de TB congénita y neonatal

Fernando Baquero Artigao

Servicio de Pediatría. Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Correspondencia:

Fernando Baquero Artigao

E-mail: fbaqueroartigao@gmail.com

La tuberculosis congénita es aquella adquirida durante la vida intrauterina o en el canal del parto, y se manifiesta habitualmente en la 2ª-3ª semana de vida. Es muy rara en nuestro medio y se produce cuando la madre desarrolla enfermedad activa durante el embarazo, si bien ésta puede ser silente (tuberculosis genital) o manifestarse tras el parto. La tasa de transmisión fetal es del 0 al 3%, siendo excepcional cuando la madre recibe un

tratamiento correcto durante el embarazo o tiene tuberculosis exclusivamente pulmonar, y más frecuente en las formas miliares y del tracto genital. La tuberculosis genital es poco frecuente en nuestro medio, pero debe ser tenida en cuenta como posible causa de enfermedad inflamatoria pélvica o esterilidad tubárica, especialmente en madres inmigrantes procedentes de países con alta endemia de tuberculosis. El diagnóstico de la tuberculo-

sis congénita se basa en los criterios de Cantwell, que requieren confirmación microbiológica en el lactante y al menos uno de los siguientes: aparición de los síntomas en la primera semana de vida, demostración de un complejo primario en hígado, infección de la placenta o del tracto genital materno o exclusión de la transmisión postnatal con investigación minuciosa de los contactos.

La otra forma de tuberculosis neonatal es la adquirida tras el nacimiento, que se contagia por vía respiratoria a través de un contacto cercano bacilífero y que habitualmente debuta a partir del mes de vida.

En la tuberculosis congénita y neonatal suele existir afectación pulmonar, y con frecuencia se produce diseminación miliar y meningitis, lo que condiciona una elevada morbilidad y mortalidad. El diagnóstico es complejo, ya que la prueba de tuberculina (PT) habitualmente es negativa (80%) y los IGRAs muestran buena especificidad, aunque su sensibilidad es menor que en niños mayores y adultos. Además, son frecuentes los resultados indeterminados por respuesta insuficiente al mitógeno por inmadurez inmunológica. En la analítica sanguínea son frecuentes la leucocitosis, neutrofilia, anemia, trombopenia, aumento de transaminasas y elevación de proteína C reactiva y VSG. La radiografía de tórax está alterada en la mayoría de los casos, con patrón miliar aproximadamente en el 50%, aunque puede ser normal al nacimiento y presentar una rápida progresión posterior. La ecografía abdominal puede revelar hepatoesplenomegalia, adenopatías mesentéricas, lesiones focales múltiples en hígado y bazo y ascitis. En aproximadamente el 20-30% de los casos existe afectación meníngea.

El diagnóstico microbiológico se basa en la obtención de jugos gástricos (3 muestras en días consecutivos) o aspirado traqueal (en niños intubados) para realizar técnicas de PCR, baciloscopia (positiva con mucha más frecuencia que en niños mayores, 70-90%) y cultivo (positivo en el 60-90%). Además, es fundamental el estudio de contactos, que permite excluir casos de tuberculosis en el medio familiar antes de que el niño sea dado de alta. Si la tuberculosis materna no ha sido documentada durante el embarazo, y el niño se diagnostica en el primer mes de vida, debe realizarse PT y radiografía de tórax a la madre y valorar el realizar una biopsia endometrial para descartar tuberculosis genital (especialmente indicada en casos de fecundación *in vitro* por esterilidad tubárica).

En el paciente con tuberculosis congénita se recomienda tratamiento farmacológico durante un mínimo de 9-12 meses, con

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis congénita y neonatal.

Fármaco	Dosis	Vía administración
Isoniazida*	10-15 mg/kg/24 horas	Oral
Rifampicina	10-20 mg/kg/24 horas	Oral
Pirazinamida	30-40 mg/kg/24 horas	Oral
Amikacina	15-25 mg/kg/24 horas	Intramuscular o intravenosa
Etambutol	15-20 mg/kg/24 horas	Oral

*Debe suplementarse con piridoxina (vitamina B6) en el caso de lactancia materna exclusiva.

una fase de inducción de 2 meses con fármacos antituberculosos (3 en cepas sensibles), y una fase de mantenimiento durante 7-10 meses con biterapia con isoniazida y rifampicina. Las dosis que se utilizan son las recomendadas en el lactante mayor de 3 meses (Tabla 1), aunque para la mayoría no se dispone de datos farmacológicos que validen su seguridad o eficacia por debajo de esta edad. Es por tanto fundamental un seguimiento clínico cercano para monitorizar su eficacia terapéutica y su potencial toxicidad.

Recientemente se han revisado de forma retrospectiva los casos de tuberculosis congénita y neonatal en Europa entre 1995 y 2020 a través del registro de pTBnet (*pediatric tuberculosis network european trialsgroup*, datos no publicados). Se reclutaron 46 pacientes (14 en España), de 20 centros, con 29 casos de tuberculosis congénita y 17 perinatal. El 46% de los niños con tuberculosis congénita fueron prematuros frente al 23% de las formas perinatales. No hubo diferencias entre los dos grupos en la afectación pulmonar (86 vs. 100%), diseminación miliar (31 y 52%), abdominal (27 vs. 17%) y meníngea (24 vs. 35%). En el 43% de los niños los síntomas debutaron en la primera semana de vida. La clínica más frecuente fue la presencia de síntomas respiratorios (80%), fiebre (54%), retraso ponderal (45%), irritabilidad (33%) y hepatoesplenomegalia (33%). Desde el punto de vista analítico, el 46% mostraba anemia, el 41% afectación hepática y el 16% trombopenia. La PT fue positiva en el 37% de los niños, siendo significativamente más baja en la tuberculosis congénita frente a la perinatal (17 vs. 71%). La rentabilidad diagnóstica de los IGRAs fue del 39%, siendo más baja nuevamente en la tuberculosis congénita (27 vs. 50%). El diagnóstico microbiológico se alcanzó en el 85% de los pacientes, siendo la rentabilidad mayor por cultivo (67%), que por PCR (57%) y baciloscopia (26%). Tres pacientes (6.5%) fallecieron y 4 (8.7%) presentaron secuelas neurológicas graves.

Bibliografía recomendada

- Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julian A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, *et al.* Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (ii): profilaxis y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:286.e1-7.
- Del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría AM, Mellado Peña MJ. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:243-5.
- Rodríguez-Molino P, de la Calle M, Del Rosal T, Baquero-Artigao F. Gestational and congenital tuberculosis: An ongoing problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38:505-6.
- Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital tuberculosis reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1215-24.

Conferencia de clausura

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

La TB y los balnearios, una visión literaria "fin de siècle"

Alba del Pozo García

University of Leeds. Reino Unido.

Correspondencia:

Alba del Pozo García

E-mail: a.delpozo9@gmail.com

Esta ponencia de clausura propone un recorrido literario sobre la tuberculosis durante el cambio de siglo XIX-XX. El objetivo es demostrar cómo los imaginarios culturales han ido reinventando una serie de metáforas en torno al enfermo tuberculoso y su relación a una serie de espacios tanto históricos como literarios.

Partiendo de un breve análisis del fin de siglo como un período de crisis, se analizarán, en primer lugar, las imágenes literarias de la tuberculosis y su pervivencia y reescritura en la literatura finisecular. De hecho, nos preguntaremos por el imprescindible papel de estos imaginarios, que han llegado hasta nuestros días, a la hora de considerar la TB una enfermedad asociada al mundo artístico y literario.

Para ello, analizaremos dos elementos narrativos indisolubles: por un lado, el personaje del/la tuberculoso/a como un sujeto al margen de la salud, pero a su vez sexualizado e intelectualizado; por otro, el espacio de los balnearios como un cronotopo literario en la intersección entre el ocio y los discursos médicos.

En primer lugar, abordaremos una galería de célebres tuberculosos/as en la literatura, y nos preguntaremos por qué la literatura occidental produjo de forma reiterada tantos enfermos ficticiales que, si bien se vinculan con la emergencia de la TB como epidemia en el siglo XIX, también se perfilan con una

serie de rasgos propios anclados en los imaginarios culturales. De hecho, textos científicos y literarios coincidieron en construir un retrato del tuberculoso como un sujeto marcado por la superioridad intelectual y un deseo sexual exacerbado.

En segundo lugar, exploraremos como la literatura del fin de siglo sitúa estos personajes en diversos balnearios, históricos y ficticiales, que funcionan como un cronotopo literario hasta bien entrado el siglo XX. En estos espacios, la literatura europea del fin de siglo reimaginó la tuberculosis alejada de las grandes ciudades y la amenaza de las clases obreras.

Asimismo, los balnearios tuberculosos se caracterizan tanto por una serie de dinámicas médicas, como por formar parte del imaginario del ocio vacacional. Estos espacios se convertirán en lugares literarios sexualmente ambiguos, en los que las normas sociales se relajan debido a la dinámica vacacional, y se imbrican a su vez con la pervivencia de enfermos tuberculosos en los márgenes de la sexualidad normativa.

De una enfermedad asociada en su contexto a las vías respiratorias y la circulación del aire, la literatura reescribió una serie de espacios situados al margen de la sociedad, en los que el ocio y la sexualidad se imbricaban con la contemplación del yo y los discursos médicos del momento.

Normas de Publicación

Información de las secciones

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

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

Descripción de las secciones

Editoriales

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

Originales

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

Originales breves

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

Revisiones

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

Comunicaciones

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

Casos clínicos

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

Cartas al Director

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

Revisiones históricas

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

Personajes históricos

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

Notas de campo

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

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

Información

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

Presentación de manuscritos

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

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

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

Texto

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

Originales

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

- Artículo estándar: Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al.* The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015;526(7572):207-11.
- Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med*. 1986; 104:118-20.
- Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

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

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

Cesión de derechos de explotación

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

Organizado por



fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona

Entidades participantes

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona



Agència
de Salut Pública



★ SESP | Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria



GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR



Centre de Investigació Biomèdica en Red



Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica



Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya

Entidades patrocinadoras

