

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 17 NÚMERO 3 / 2018 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

XXII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

MESA: Nuevas pautas de tratamiento en TB

MESA: Guías de Práctica Clínica en TB/VIH

MESA: Cooperación internacional

MESA: Estudio de contactos y cribajes de TB

MESA: Microbiología

MESA: Estudios en curso

MESA: Aspectos sociales, sociológicos y antropológicos

MESA: Redes internacionales de investigación en TB

**Conferencia de clausura: 30 años que cambiaron el mundo
(1874-1905): los inicios de la bacteriología**

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

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

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

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

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *Barcelona*

Luis Anibarro García. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Lucía del Baño. *Barcelona*

Juan B. Bellido-Blasco. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José A. Caminero Luna. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Barcelona*

Jordi Casabona Barbrá. *Barcelona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Bonaventura Clotet. *Barcelona*

Pere Domingo. *Lleida*

Juan E. Echevarría. *Madrid*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Joaquim Gascón. *Barcelona*

Josep Mª Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Barcelona*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna Campos. *Chile*

Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona*

Josep M Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Mª Ángeles Jiménez Fuentes. *Barcelona*

José M. Kindelan. *Córdoba*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *Cuba*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Barcelona*

José M. Miro. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

José Muñoz. *Barcelona*

Isabel Noguer Zambrano. *Madrid*

Antoni Noguera Julian. *Barcelona*

Ferran Nonell Gregori. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Roger Paredes. *Barcelona*

Tomàs Maria Pérez Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasencia. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *Barcelona*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Federico Pulido. *Madrid*

Tomás Pumarola. *Barcelona*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz Manzano. *Barcelona*

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

Miguel Santín Cerezales. *Barcelona*

Antoni Soriano-Arandes. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Lluís Valerio Sallent. *Barcelona*

Martí Vall Mayans. *Barcelona*

Margarita Elsa Villarino. *Atlanta (EE.UU.)*

SUMARIO

XXII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

MESA: Nuevas pautas de tratamiento en TB

Analysis of pooled delamanid clinical trials data and new Otsuka TB product developments Norbert Hittel	116
MDR-TB: The experience of MSF with new drugs Helena Huerga.....	117
Actualización en el tratamiento de la tuberculosis según patrón de resistencias José A. Caminero.....	119

MESA: Guías de Práctica Clínica en TB/VIH

Recomendaciones de Gesida sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Antonio Rivero y Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC)	122
Nuevas estrategias de tratamiento de la TB y el impacto de los nuevos antirretrovirales Federico Pulido	123
New Trials for Treating LTBI in HIV-infected Patients Timothy R. Sterling.....	125

MESA: Cooperación internacional

Rendimiento diagnóstico de Xpert MTB/RIF Ultra en un contexto de alta prevalencia de VIH y TB en el sur de Mozambique Alberto García-Basteiro	127
Creación de un centro de investigación en Angola Israel Molina	129
Respuesta inmune y expresión de RNA en los pacientes operados de TB Cristina Vilaplana	130
Control y prevención de la tuberculosis en un contexto insular: el caso de São Tomé i Príncipe Xavier Vallés	131

MESA: Estudio de contactos y cribajes de TB

Recomendaciones para el cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en Cataluña Pere Godoy, Anna Rodés, Sandra Manzanares y Grupo de trabajo para el cribado de la infección tuberculosa latente en Cataluña.....	133
Estudio observacional de la infección tuberculosa en niños VFR (<i>visiting friends and relatives</i>) que viajan a países con elevada incidencia de tuberculosis Tomàs Maria Pérez-Porcuna, Antoni Soriano-Arandes, Antoni Noguera-Julian, Àngels Orcau, Joan Caylá	136

Screening of latent tuberculosis infection in newly arrived migrants. STIR Project

Adrián Sánchez-Montalvá, Fernando Salvador, Teresa Tórtola, Daniel Molina-Morant, Mar Yuste, José Ángel Rodrigo, Meritxell Espuga, Alfonso Ayora, Ana Vall-Lloera, Berta Petchame, Manuel Alonso, Diana Pou, Begoña Treviño, Núria Serre, Trinidad Tovar, Israel Molina 137

¿Cómo realizamos el cribado de ITL en pacientes candidatos a terapias biológicas en España?

Sarai Quirós 139

MESA: Microbiología**Evolución de la tuberculosis en la ciudad de Sevilla: características epidemiológicas e impacto de un programa interdisciplinar e interniveles (2010-2017)**

Eduardo Briones, Verónica González, Rafael Luque, Juan F. Medina 142

Eficacia del Xpert® MTB/RIF ultra en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

Fernando Alcaide 144

Complementariedad entre la epidemiología genómica y la epidemiología convencional: ejemplos de su aplicación práctica en Castellón

Iñaki Comas, Irving Cancino-Muñoz, María Àngels Romeu-García, Alberto Arnedo-Pena, Juan B. Bellido-Blasco 145

MESA: Estudios en curso**Revisión sobre el retraso diagnóstico en TB**

Teresa Rodrigo 147

Spatiotemporal epidemiology in TB control

Carla Nunes 148

Incidencia de tuberculosis en contactos con infección tuberculosa latente

M. Martín-Sánchez, S. Brugueras, A. de Andrés, P. Simon, P. Gorrindo, M. Ros, E. Masdeu, JP. Millet, J. Caylà, À. Orcau 149

Individualización del período de aislamiento en pacientes con tuberculosis

María Ramírez 151

MESA: Aspectos sociales, sociológicos y antropológicos**Perfil social de los pacientes atendidos, intervenciones realizadas y coordinación desde Serveis Clínics**

Núria Suárez, Tatiana García 153

Incidenencias en el tratamiento de la tuberculosis. Acciones para mejorar la adherencia y el estudio de contactos

Neus Jové, Eva Masdeu, Silvia Brugueras, Juan Pau Millet, Francesca Sánchez, J.E Ospina, Angels Orcau, J.A Caylà 155

Agentes comunitarios de salud, una estrategia efectiva en tuberculosis con poblaciones inmigrantes	
Jesús Edison Ospina	158
TB: una visión desde la antropología	
Adrià Pujol i Cruells	159
MESA: Redes internacionales de investigación en TB	
TBNet	
José Domínguez.....	161
ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC)	
Miguel Santín	162
Update on new vaccines against tuberculosis. The role of the EU consortiums	
Pere-Joan Cardona.....	163
TB Trials Consortium Research: Present and Future	
Timothy R. Sterling	165
Conferencia de clausura	
30 años que cambiaron el mundo (1874-1905): los inicios de la bacteriología	
Jordi Bosch.....	166



Barcelona,
26 y 27 de
Noviembre
de 2018

XXII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Nuevas pautas de tratamiento en TB

Guías de Práctica Clínica en TB/VIH

Cooperación internacional

Estudio de contactos y cribajes de TB

Microbiología

Estudios en curso

**Aspectos sociales, sociológicos y
antropológicos**

Redes internacionales de investigación en TB

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

Programa XXII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

26 de noviembre de 2018

9,00-9,15 h. **Acto inaugural**
Carme Borrell. *Gerenta de la Agència de Salut Pública de Barcelona*
Esteban Martínez. *Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la SEIMC*
David de la Rosa. *Coordinador del Área TIR de la SEPAR. Barcelona*
Joan A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

9,15-11,00 h. **Mesa: Nuevas pautas de tratamiento en TB**
Moderadores: Virginia Pomar
José Antonio Martínez

Bedaquilina: de los ensayos clínicos a su uso sobre el terreno
Eugenia Vispo

Delamanid: de los ensayos clínicos a su uso sobre el terreno
Norbert Hittel

MDR-TB. La experiencia desde MSF con los nuevos fármacos
Helena Huerga

Actualización de guías internacionales
José A. Caminero

11,00-11,30 h. Pausa

11,30-13,10 h. **Mesa: Guías de Práctica Clínica en TB/VIH**
Moderadores: Esteban Martínez
Hernando Knobel

Actualización de las guías de tratamiento de la TB en pacientes VIH+
Antonio Rivero

Nuevas estrategias de tratamiento de la TB y el impacto de los nuevos antirretrovirales
Federico Pulido

New trials for treating LTBI in HIV-infected patients
Tim Sterling

El futuro del tratamiento antirretroviral
Josep M^a Miró

13,10-14,50 h. **Mesa: Cooperación internacional**
Moderadores: Oriol Ramís
Jaume Ollé

Rendimiento diagnóstico de Xpert MTB/RIF Ultra en un contexto de alta prevalencia de VIH y TB en el sur de Mozambique
Alberto García-Basteiro

Creación de un centro de investigación en Cubal, Angola
Israel Molina

Respuesta inmune y expresión de RNA en los pacientes operados de TB
Cristina Vilaplana

Evaluación del Programa de TB de Sao Tomé
Xavier Vallés

14,50-16,00 h. Comida

16,00-17,45 h. **Mesa: Estudio de contactos y cribajes de TB**
Moderadores: Juan F. Medina
Malú de Souza

Recomendaciones para el cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en Cataluña
Anna Rodés, Pere Godoy

Estudio observacional de la infección tuberculosa en niños VFR (visiting friends and relatives) que viajan a países con elevada incidencia de tuberculosis
Tomás Pérez Porcuna

Proyecto STIR. Estudio de cribado y seguimiento de ITL en pacientes inmigrantes
Adrián Sánchez-Montalvá

¿Cómo realizamos el cribado de ITL en pacientes candidatos a terapias biológicas en España?
Sarai Quirós

27 de noviembre de 2018

09,00-10,15 h **Mesa: Microbiología**

Moderadores: Teresa Tórtola
Eduardo Padilla

Evolución de la TB en la ciudad de Sevilla: características epidemiológicas e impacto de un programa interdisciplinar e interniveles (2010-2017)

Eduardo Briones, Verónica González

Eficacia del Xpert MTB/RIF Ultra en el diagnóstico de la TB extrapulmonar

Fernando Alcaide

Complementariedad entre la epidemiología genómica y la epidemiología convencional: ejemplos de su aplicación práctica en Castellón

Iñaki Comas, Juan Bellido

10,15-10,45 h. Pausa

10,45-12,30 h. **Mesa: Estudios en curso**

Moderadores: Andrés Marco
Joan P. Millet

Revisión sobre el retraso diagnóstico en TB

Teresa Rodrigo

Spatiotemporal epidemiology in TB control

Carla Nunes

Incidencia de TB en contactos con ITL

Mario Martín

Individualización del período de aislamiento de los pacientes bacilíferos

María Ramírez

12,30-14,15 h. **Mesa: Aspectos sociales, sociológicos y antropológicos**

Moderadores: Àngels Orcau
José J. Antón

Perfil social de los pacientes atendidos, intervenciones realizadas y coordinación desde Serveis Clínics

Núria Suárez, Tatiana García

Incidencias durante el tratamiento de la TB. Acciones para mejorar la adherencia y el estudio de contactos

Neus Jové, Eva Masdeu

10 años de actividad de los Agentes Comunitarios de Salud en el control de la TB en Barcelona

Jesús Ospina

TB: una visión desde la antropología

Adrià Pujol

14,15-15,30 h. Comida

15,30-16,50 h. **Mesa: Redes internacionales de investigación en TB**

Moderadores: Anna Vilella
Eva Cuchí

TBNet

José A. Domínguez

ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC)

Miguel Santín

Consorcios europeos para el estudio de nuevos candidatos a vacuna

Pere J. Cardona

TBTC Research: present and future

Tim Sterling

16,50-17,30 h. **Conferencia de clausura**

Presentación: Fernando Alcaide

30 años que cambiaron el mundo (1874-1905): los inicios de la bacteriología

Jordi Bosch

MESA: Nuevas pautas de tratamiento en TB

Moderadores: Virginia Pomar. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

José Antonio Martínez. *Hospital Clínic. Barcelona.*

Analysis of pooled delamanid clinical trials data and new Otsuka TB product developments

Nobert Hittel

Otsuka Pharmaceuticals. Frankfurt.

Correspondencia:

Nobert Hittel

E-mail: NHittel@otsuka-onpg.com

Update on Delamanid

Results from Delamanid pooled Analysis for treatment of MDR-TB

Data from a randomised, placebo-controlled phase 2b trial of delamanid and an open-label extension trial were combined with that of phase 3 trial in order to analyse common sputum culture conversion endpoints and long-term treatment outcomes from both trials in a larger and more heterogeneous population. Delamanid was associated with a 30% higher proportion of sputum culture conversion at 2 months (51.1% vs. 39.4%; RR 1.30, $p=0.003$) and a faster time to sputum culture conversion over 2 months (HR 1.53, $p=0.001$) compared to placebo. For 24-month treatment outcomes, subjects exposed to >6 months vs. <2 months of delamanid had higher rates of favourable outcomes (78.9% vs. 66.2%; RR 1.14, $p=0.001$) and lower mortality (3.0% vs. 6.3%; RR 0.46, $p=0.023$). This analysis of pooled data suggests that adding delamanid to an optimized background regimen may significantly accelerate time to sputum culture conversion and improve long-term treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients by reducing mortality by more than 50%.

Increasing access to delamanid world wide

More than 8000 courses for delamanid have been supplied in 76 countries under normal programmatic conditions, compassionate use and expanded access programs. Among these countries

are 28 of the 30 WHO high MDR-TB burden countries. Regulatory approvals have been achieved in China, EU, Hong Kong, India, Japan, South Korea, Philippines, Turkey, Turkmenistan, and NDAs submitted in Indonesia, Peru, Russian Federation, South Africa, Ukraine and for WHO Prequalification.

Collaborative Research with delamanid

Several so collaborative studies are currently ongoing to optimise delamanid's use in safer and shorter regimens. Focus of the regimes investigated in the trials are 'all-oral' regimens, combining delamanid with bedaquiline, paediatric trials and empiric pan-TB regimen.

Otsuka's new compound OPC-167832

Pharmacological profile, in-vitro and in-vivo data

OPC-167832 is Otsuka's new ant-TB compound. One mechanism of action of OPC-167832 is as a DprE1 inhibitor. DprE1 is specific to acid-fast bacilli and OPC-167832 is not active against standard strains of aerobic and anaerobic bacteria. This mode of activation is different from other existing anti-TB drugs and there is no cross resistance. OPC-167832 has a very low rate of mutations leading to spontaneous resistance and is active against both rapidly growing intracellular and slower growing intracellular bacteria. OPC-167832 combines well with improved

reduction in CFU's in lung and spleen when used in combination with delamanid, BDQ, quinolones and PZA.

Early Clinical (SAD and MAD) Trials

Single dose Phase 1 studies in healthy volunteers have been completed successfully. A multiple dose EBA study to evaluate safety and efficacy in subjects with uncomplicated, smear-positive, drug-susceptible pulmonary has started. The effect of OPC-167832 on sputum CFU counts will be investigated for different doses of OPC-167832 as well as in combination with delamanid and compared to the standard regimen RHZE.

Otsuka's LAM Diagnostic Kit

Sputum LAM as a biomarker in TB patients

LAM is a major component of mycobacterium cell wall comprising up to 1.5% of total bacterial weight and thus is a major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) bacilli. Sputum LAM is measured by a quantitative immunoassay (ELISA) using novel anti-LAM monoclonal antibodies developed by Otsuka that bind to the epitopes specific for LAM from MTB and a few slow-growing NTMs. Change in the concentration of LAM in sputum likely reflects the change of bacterial number in the lung lesion.

Otsuka Sputum LAM measurement as a drug development tool

Sputum LAM could serve as a novel tool for more rapidly assessing treatment response to TB regimens (in addition to but

not replacing culture-based endpoints) as the current LAM-ELISA test platform can be run in about 6 hours. LAM Elisa therefore provides accelerated and novel approaches to TB drug development such as adaptive designs (e.g., clinical trials with adaptations based on real-time assessment of treatment response).

Otsuka LAM study results

Sputum LAM has been quantified using the LAM-ELISA in three completed Clinical Studies. Two studies using diagnostic sputum specimens prior to treatment, one study using sputum specimens obtained from drug-sensitive TB patients under 4-drug Isoniazid (H), Rifampin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) treatment for 56 days. One completed study using Biobank samples (banked sputum specimens obtained from TB suspects by the Foundation for Innovative New Diagnostics, Geneva, Switzerland). One clinical study involving the use of the LAM Elisa in comparison to standard CFU culture measurements (NexGen EBA sponsored by NIAID) is ongoing. Conducted in South Africa, patients are treated for 14 days with a variety different novel treatment regimens and includes assessment of radiologic and immunologic biomarkers of sterilizing drug activity in tuberculosis (NCT02371681).

From the completed studies, sensitivity and specificity of the LAM Elisa test was measured as 0.71 and 0.97 respectively. In addition, data indicate that the LAM-ELISA may be used to quantitate Mtb load in sputum from pulmonary patients prior to treatment and changes in CFU counts in sputum measured on LJ medium of by MGIT-TTD correlate well with changes in LAM ELISA measurement during TB treatment.

MDR-TB: The experience of MSF with new drugs

Helena Huerga

Epicentre, Médecins Sans Frontières, Paris, France

Correspondencia:

Helena Huerga

E-mail: helena.huerga@epicentre.msf.org;

Each year, there are an estimated 600,000 new cases of rifampicin-resistant (RR) or multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients. Globally, the cure rate for MDR-TB is only 54%.

Bedaquiline and delamanid were approved for use in MDR-TB patients in 2012 and 2013 respectively, the first two new drugs for TB developed in 50 years. Despite the dire need for improved

treatment for MDR-TB, there has been surprisingly little uptake of delamanid and bedaquiline globally. endTB was established to address barriers to access of these two drugs, such as lack of country registration, high price, and lack of clinician and National TB Programme experience. It is funded by Unitaid and implemented by a consortium of non-governmental organizations—Partners In Health (PIH), Médecins Sans Frontières (MSF), and Interactive Research and Development (IRD)—in partnership with National TB Programmes around the world.

One of the main activities of endTB is a multi-centre observational study of the effectiveness and safety of delamanid and bedaquiline. The endTB observational study follows patients who receive treatment regimens containing bedaquiline or delamanid in 17 countries on four continents. This is the largest closely followed cohort of patients receiving bedaquiline or delamanid in the world. Active monitoring and management of adverse events (aDSM) is key element in the study and is implemented in all countries. This includes a formal system of pharmacovigilance for the notification of serious adverse events (SAE) to relevant authorities and drug manufacturers.

Between 1 April 2015 and May 2018, 2,218 patients initiated treatment with bedaquiline or delamanid in the endTB cohort: 1,659 patients received at least bedaquiline and 1,005 at least delamanid. Both drugs were used concurrently in 324 patients. The endTB cohort broadly represents RR-TB patient heterogeneity. The cohort includes children <18 years (n=70), patients living with HIV (n=298), hepatitis C (n=245) and diabetes (n=262), and 641 patients with XDR-TB.

In interim analyses among 1,244 RR-TB patients in the endTB study who received bedaquiline or delamanid as part of an MDRTB regimen between 1 April 2015 and 30 June 2017, there was no evidence of any major safety issue with either delamanid or bedaquiline. QT interval prolongation is known to be associated with both drugs, but in the endTB cohort, clinically relevant prolongation was not very common and much less frequent than clinically relevant adverse events associated with conventional second-line TB drugs. Only 2.7% of patients experienced a QTcF

> 500 ms, while adverse events associated with injectables or linezolid were much more common. In total, 35.6% of patients who received an injectable were estimated to experience at least one injectable-related toxicity (hearing loss, acute renal failure, or hypokalaemia/ hypomagnesemia); 19.9% of patients receiving an injectable experienced new or worsening hearing loss; and 11.0% of patients receiving linezolid experienced at least one toxicity commonly attributed to linezolid (peripheral neuropathy, optic neuritis or myelosuppression). While clearly there is a role for ECG screening in MDR-TB treatment, more resources and energy should be allocated to screening for more common and potentially more deadly adverse events that are associated with other drugs.

These findings suggest that both bedaquiline and delamanid are likely to play an expanded role in achieving improved treatment response in MDR-TB.

References

1. Bedaquiline and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns - endTB interim analysis. July 2018. Available from: <http://endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>
2. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. 2017. 74 p. Available from: http://endtb.org/sites/default/files/2017-02/endTB Clinical Guide v3.3_0.pdf
3. Bastard M, Guglielmetti L, Huerga H, Hayrapetyan A, Khachatryan N, Yegiazaryan L, Faqirzai J, Hovhannisyan L, Varaine F, Hewison C. Bedaquiline and Repurposed Drugs for Fluoroquinolone-Resistant MDR-TB: How Much Better Are They? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 3. doi: 10.1164/rccm.201801-0019LE. [Epub ahead of print]
4. Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, Kotrikadze T, Hayrapetyan A, Avalliani Z, Kiria N, Yegiazaryan L, Chumburidze N, Kirakosyan O, Atshemyan H, Qayyum S, Lachenal N, Varaine F, Huerga H. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jul 1;22(7):766-72
5. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, Khachatryan N, De Avezado V, Egazaryan L, Shroufi A, Kalon S, Cox H, Furin J, Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 May;18(5):536-44.

Actualización en el tratamiento de la tuberculosis según patrón de resistencias

José A. Caminero Luna

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

Correspondencia:

José A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

El tratamiento de todas las formas de tuberculosis (TB) debe basarse en 2 principios básicos, la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y el tratamiento prolongado para intentar matar a *Mycobacterium tuberculosis* en sus diferentes estados metabólicos de crecimiento y división¹⁻³.

Una vez aceptado que asociar fármacos es el principio más básico del tratamiento de la TB, la pregunta sería cuantos fármacos es necesario combinar para evitar la selección de resistencias de *M. tuberculosis* a los diferentes medicamentos. Y, basándonos en el número de bacilos que son necesarios para que se seleccione un mutante resistente natural a los diferentes medicamentos, se puede concluir que con asociar 2-3 buenos fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* es más que suficiente para evitar este desarrollo de resistencias². Por este motivo, durante décadas la TB se trató con una combinación de 9 meses con isoniácida (H) y rifampicina (R)-9HR-, o una combinación de 6 meses con HR, con el refuerzo de la pirazinamida (Z) los dos primeros meses (2HRZ/4HR). Después, se tuvo que añadir el etambutol (E) para cubrir la posibilidad de que la TB ya viniese con una resistencia inicial a H. Pero ahora que se está teniendo acceso a test moleculares rápidos, que detectan en 24-48h la posible resistencia a H+R, en los casos en que se confirme la susceptibilidad a estos dos fármacos, que seguirán siendo la gran mayoría, no sería necesario el utilizar el E y bastaría con volver de nuevo a la pauta de 2HRZ/4 HR².

Los mismos conceptos respecto a la asociación de fármacos se deben aplicar para los casos de TB con resistencia a fármacos (TB-FR), donde también durante muchos años se ha recomendado que se asocien un mínimo de 4 fármacos porque algunos de ellos podían venir comprometidos con una resistencia inicial, o eran bastante débiles en su acción frente a *M. tuberculosis*²⁻³. Pero ahora, con la nueva clasificación de fármacos que ha publicado la Organización Mundial de la Salud⁴ (OMS, Tabla 1) para el tratamiento de la TB con resistencia a R (TB-RR) o con multi-

fármaco resistencia (TB-MFR), la situación cambia radicalmente. Esta clasificación se parece mucho a la que propuso nuestro Grupo en el año 2015³, en base a la diferente actividad bactericida y esterilizante de los diferentes medicamentos anti-TB (Tabla 2).

Y es que ahora la OMS⁴ incluye en el Grupo A 3 fármacos muy activos frente a *M. tuberculosis* (levofloxacino Lfx/moxifloxacino Mfx, bedaquilina -Bdq- y linezolid -Lzd-), y dos de ellos tan nuevos (Bdq y Lzd) que se presume su total sensibilidad. Es por ello que se debe asumir que con asociación de estos tres fármacos debe ser suficiente para curar todas las formas de TB, incluso aquellas cavitarias avanzadas. Y, en los casos de resistencia a alguna de las fluoroquinolonas, que se puede detectar de forma rápida por test moleculares, sustituir esta por los dos fármacos incluidos en el actual Grupo B de la OMS, clofazimina (Cfz) y cicloserina (Cs).

Sin embargo, la OMS recomienda que se utilicen estos 5 fármacos a las vez⁴ (los 3 del Grupo A y los 2 del Grupo B), basándose en las conclusiones de una meta-análisis publicado muy recientemente⁵ (que ha sido la base de esta nueva clasificación de fármacos propuesta por OMS), que concluye que se obtienen mejores resultados asociando 5 fármacos. Pero esta conclusión se obtiene porque en el tratamiento de la práctica totalidad de los enfermos incluidos en los estudios analizados se combinaban muchos fármacos de actividad muy débil (como concluyen también en la publicación⁵) y con una elevada posibilidad de que existiese algún grado de resistencias. Por lo tanto, no es lo mismo combinar fármacos anti-TB débiles en su acción frente a *M. tuberculosis* y con posible resistencia como etionamida/protonamida, etambutol, pirazinamida, cicloserina, PAS; a asociar fármacos potentes y con sensibilidad como las fluoroquinolonas (FQs), Lzd y Bdq. Luego la conclusión de este meta-análisis⁵ respecto a este número de fármacos necesarios para tratar la TB-RR/MDR no se puede extrapolar a cuando se va a asociar los 3 fármacos ahora incluidos en el Grupo A

Tabla 1. Guías OMS 2018. Tratamiento MDR/RR-TB. Clasificación de fármacos para regímenes prolongados.

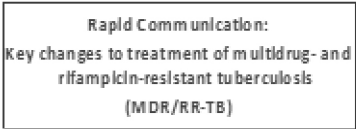
Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o	Lfx
	Moxifloxacino	Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o	Cs
	Terizidona	Tr
Grupo C Añadir par completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados  	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem/cilastatina o	lpm/Cln
	Meropenem	Mpn
	Amikacina o	Am
	(Estreptomicina)	(S)
	Etionamida o	Eto
	Protonamida	Pto
	Ácido para-amino-salicílico	PAS

Tabla 2. (Tomado de ref. 3)

Group name	Anti-tuberculosis drugs
Group 1	First-line oral drugs: isoniazid, rifampizin, ethambutol, pyrazinam de
Group 2	Quinolones: high-dose levofloxacin, moxiflozacín
Group 3	Linezolid, bedaquiline (?), delamanid (?)
Group 4	Injectable second-line drugs: kanamycin, amikacin, capreomycin
Group 5	Ethionamide/prothionamide, clofazimide, cartapenems (?)
Group 6	Cycloserine, <i>p</i> -aminosalicylic acid, amoxicillin/clavulanic acid

Otro tema importante a analizar es la duración del tratamiento. Y esta siempre va a depender del número de fármacos con actividad esterilizante que vayan en el régimen de tratamiento¹⁻³. Antes de que se descubriese la R, con su potente actividad esterilizante, los tratamientos tenían que prolongarse hasta un mínimo de 18 meses, no sólo para que el enfermo se curase, sino también para evitar que se pudiesen producir recaídas posteriores¹⁻³. Sólo la R fue capaz de reducir el tiempo de tratamiento a 9 meses, duración que incluso se pudo reducir a 6 meses cuando a R se le asociaba la acción esterilizante de Z¹. Pero, cuando se diseñaron los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR, como se aceptaba la resistencia a R y la más que sospechosa resistencia a Z, se tuvo que volver al tratamiento de un mínimo 18 meses. Y es que en estos tratamientos sólo iba la acción esterilizante de las FQs. Pero en los últimos años este tratamiento se pudo

acortar a 9 meses de nuevo cuando a la acción de las FQs más esterilizantes (altas dosis de Mfx-hmfx- o de gatifloxacino) se le unía la acción esterilizante de Cfz. Estos regímenes (4 Am-hmfx-Cfz-Pto-hH-E/5hMfx-Cfz-Z-E-)⁶ siguen siendo recomendables en pacientes en los que se asegure que existe sensibilidad a FQs por técnicas moleculares y que se pueda controlar la posible oto-toxicidad que puede producir la amikacina (Am)⁵.

Pero la otra opción para el tratamiento de la TB-RR/MDR es la de utilizar regímenes de administración totalmente orales, posiblemente menos tóxicos, pero que se están denominando por OMS como alargados⁵. Y es que se tiende a recomendar 19-22 meses de tratamiento si se recurre a los fármacos de los Grupos A y B⁵. Pero una revisión de la actividad de los fármacos de los Grupos A y B, permite aceptar que 4 de ellos (Mfx/Lfx, Bdq, Lzd y Cfz) tiene actividad esterilizante³, por lo que se podría aceptar

que con sólo 9 meses de la asociación de estos fármacos debería ser más que suficiente como para curar al paciente con un riesgo de recaídas mínimo.

Por lo tanto, la demostración de la buena actividad de fármacos como Lfx/Mfx, Bdq, Lzd, Cfz y Delamanid (aún incluido en el Grupo C sólo porque se están analizando los datos más recientes de su actividad), permite poder ofrecer tratamientos más eficaces, posiblemente más cortos, y totalmente orales en el tratamiento de la TB-RR/MDR.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3: Suppl. 2, S231-S279.
2. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment and drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Monograph* 2018/in press).
3. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
4. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug -and rifampicin- resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). World Health Organization 2018. WHO/CDS/TB/2018.18
5. The collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient data in MDR-TB treatment 2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-34.
6. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant *Tuberculosis*. *Arch Bronconeumol*. 2017 Sep; 53(9):501-9.

MESA: Guías de Práctica Clínica en TB/VIH

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona.*

Hernando Knobel. *Hospital del Mar, Barcelona.*

Recomendaciones de Gesida sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo de 2018)

Antonio Rivero y Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC)

Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba.

Correspondencia:

Antonio Rivero

E-mail: ariveror@gmail.com

La tuberculosis (TB) asociada a la infección por VIH es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial¹. En 2015 de los nuevos casos de TB diagnosticados en el mundo, el 10% (más de un millón) ocurrieron en pacientes con VIH. En el mismo año 374.000 personas infectadas por VIH fallecieron por TB, lo que supuso el 22% de los casos de fallecimiento por TB en el mundo¹. En la actualidad, la TB continúa siendo la principal causa de muerte de pacientes infectados por el VIH¹.

El riesgo anual de reactivación de TB entre personas con VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) es del 3-16% por año, lo que supone aproximadamente el mismo riesgo (~5%) de desarrollar TB a lo largo de toda la vida de personas no infectadas por VIH con infección latente tuberculosa². Su incidencia es mayor a medida que aumenta la inmunodepresión, pero a diferencia de otras infecciones oportunistas la TB puede ocurrir en cualquier paciente infectado por VIH con independencia de su cifra de linfocitos CD4^{3,4}. Aunque el TAR reduce la incidencia de TB en pacientes con infección por VIH, el riesgo de TB entre estos continúa siendo mayor que en la población general⁵. Por último, el desarrollo de TB supone un factor independiente de aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y muerte en pacientes infectados por el VIH. Por todo ello, la TB, pese a ser una enfermedad prevenible y curable, continúa siendo uno de los principales problemas de salud en pacientes infectados por VIH.

En España y según un análisis de la cohorte española prospectiva CoRIS en la que se incluyó 6.811 pacientes con infección

por VIH (17.004 pacientes-año de seguimiento), la incidencia de TB fue de 15,2 por 1.000 personas-año⁶, lo que supone una incidencia 100 veces superior a la de la población general en España (10-15 por 100.000). Entre pacientes infectados por VIH que reciben TAR, la incidencia de TB es inferior (entre 3 y 8 por 1.000 personas-año) a la de pacientes sin TAR, sin embargo sigue siendo muy superior a la incidencia de TB en la población general⁷.

El objetivo y las bases del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados por VIH son similares a las de la población general, utilizándose las mismas pautas de tratamiento. Sin embargo, la presencia de la infección VIH confiere al tratamiento anti-TB algunas peculiaridades, fundamentalmente derivadas de la posible inmunodeficiencia asociada y de la interacción con el TAR, que obligan a realizar consideraciones y recomendaciones específicas.

Durante mi presentación presentaré la actualización de 2018 de las recomendaciones sobre tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH incluidas en el documento Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la TB en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana elaborado en 2013⁸. Estas recomendaciones pretenden facilitar el manejo y tratamiento de los pacientes con TB e infección VIH en España, haciendo especial referencia a la interacción con el TAR y va dirigido a todos aquellos profesionales que atienden o que en algún momento puedan atender a pacientes con infección por el VIH.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Ginebra (Suiza); 2017. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Acceso 25 de Mayo de 2018).
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545–50.
3. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1292–1297.
4. Post F, Wood R, Pillay G. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: Radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis*. 1995;76:518–21.
5. Machuca I, Vidal E, Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:366–74.
6. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:700–8.
7. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Perez-Elías MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12: 1393–400.
8. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, Pérez-Camacho I. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:672–84.

Nuevas estrategias de tratamiento de la TB y el impacto de los nuevos antirretrovirales

Federico Pulido

Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre, imas12, Universidad Complutense de Madrid UCM).

Correspondencia:

Federico Pulido

E-mail: fedepulido@gmail.com

En la actualidad se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH (TAR) para todas las personas infectadas, con la menor demora posible, en cuanto se haya realizado el diagnóstico¹. En los sujetos que presentan además una tuberculosis el abordaje terapéutico se complica. La administración conjunta de ambas terapias (TAR y tratamiento antituberculoso [TATB]) puede dar lugar al solapamiento de toxicidades y a interacciones medicamentosas que afecten a la eficacia y a la tolerancia de alguno de los tratamientos.

Diversos estudios han demostrado que retrasar el inicio del TAR hasta pasadas 2 semanas del inicio del TATB (en el caso de pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a 50/ μ L) u 8 semanas (si el recuento de CD4 es superior a 50/ μ L) puede facilitar el manejo terapéutico, al disminuir el riesgo de superposición de toxicidades y de aparición de cuadros inflamatorios asociados a la reconstitución inmune (SIRI)². Pero eso no evita que TAR y TATB coincidan durante meses en un mismo paciente.

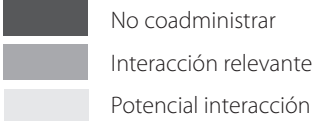
Cualquier estrategia de modificación del TATB, ya sea para acortar su duración, aumentar su eficacia o tolerancia o mantener la actividad frente a cepas resistentes, debe ser específicamente evaluada en el contexto de pacientes coinfectados con VIH bajo TAR.

Por otro lado, la evolución en el TAR, con incorporación de nuevos fármacos y combinaciones supone un reto añadido para el tratamiento de pacientes con tuberculosis, ya que se precisa de información adicional sobre interacciones, tolerancia y, en último extremo, eficacia.

Así por ejemplo, una nueva formulación de tenofovir (tenofovir alafenamida; TAF) se considera actualmente de elección sobre la formulación clásica (tenofovir disoroxilo; TDF) pues evita la disminución de la densidad mineral ósea y el riesgo de deterioro de la función renal que se asocian con TDF. Sin embargo, el uso de TAF está contraindicado en pacientes que reciben rifampicina (RIF), pues RIF disminuye los niveles plasmáticos de TAF.

Tabla 1. Posibles interacciones entre antirretrovirales y antituberculosos*.

	TAF	TDF	BIC	DTG	RAL	EVG	CAB	DRV	RPV	DOR	EFV
Bedaquilina											
Capreomicina											
Delamanid											
Estreptomicina											
Etambutol											
Etionamida											
Isoniazida											
Moxifloxacin											
PAS											
Pirazinamida											
Protionamida											
Rifabutina											
Rifampicina											
Rifapentina											



 No coadministrar
 Interacción relevante
 Potencial interacción

TAF: Tenofovir alafenamida; TDF: Tenofovir disoproxil; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; RAL: Raltegravir; EVG: Elvitegravir/cobicistat; CAB: Cabotegravir; DRV: Darunavir/cobicistat; RPV: Rilpivirina; DOR: Doravirina; EFV: Efavirenz.

*Para una mayor información y actualización de la evidencia disponible recomendamos utilizar alguna de las páginas web especializadas en interacciones con TAR, como interaccionesvih.com o hiv-druginteractions.org.

Aunque un estudio en voluntarios sanos indica que los niveles intracelulares de TAF permanecerían en valores suficientes para mantener su efecto antiviral³, la ausencia de datos en personas infectadas por VIH que toman RIF no permite recomendar su uso en este escenario.

Los inhibidores de la integrasa (InIt) del VIH se incluyen en todos en todos los regímenes de TAR considerados como preferentes en la actualidad. El más reciente y mejor posicionado es bictegravir, con elevada eficacia, excelente tolerancia y alta barrera a las resistencias. Pero este fármaco no se puede utilizar en pacientes con tuberculosis que reciban RIF, ya que sus niveles se reducen un 70% debido al efecto inductor de RIF. Esta interacción no puede compensarse con ajuste de dosis.

Raltegravir es otro InIt con el que hay alguna experiencia en el tratamiento de sujetos con tuberculosis tratados con RIF. Con objeto de facilitar el tratamiento, ha pasado a utilizarse de rutina en una nueva formulación que permite su administración una vez al día (en lugar de cada 12 horas). Esta nueva formulación no puede utilizarse junto a RIF, ya que los niveles de raltegravir disminuyen de forma pronunciada.

Dolutegravir es el el InIt más utilizado en este momento. Para compensar la disminución de sus niveles cuando se usa junto a RIF se debe duplicar la dosis administrándose dos veces al día en lugar de una (de 50 mg/día a 50 mg/12h). Aun así, en un ensayo clínico no logra superar la eficacia de un fármaco como efavirenz que fuera de esta situación se considera menos eficaz⁴. De forma sorprendente, la combinación de dolutegravir con rifapentina se ha contraindicado tras observarse que aunque los niveles de dolutegravir descienden menos que con RIF, se incrementa la toxicidad.

Tampoco es posible utilizar junto a RIF, por los mismos motivos, ni el otro InIt comercializado (elvitegravir/cobicistat) ni cabotegravir (que se encuentra en estudio para evaluar su administración intramuscular cada uno o dos meses).

Como alternativa a los InIt en el TAR, se utilizan o bien un inhibidor de proteasa potenciado (darunavir) o un inhibidor de transcriptasa no nucleósido (ITINN). El uso de darunavir está también contraindicado con RIF, que induce su metabolismo. En cuanto a los ITINN, ya no se recomienda el uso de efavirenz por su mayor toxicidad. Sin embargo los ITINN alternativos, sin

los problemas de tolerancia de efavirenz (rilpivirina y doravirina) tampoco pueden utilizarse con RIF.

Por último, si bien RIF es el antituberculoso que más problemas de interacciones genera con el TAR, el riesgo no se limita a este fármaco sino que existen múltiples interacciones potenciales que deben reconocerse y cuyo impacto no siempre está adecuadamente estudiado (ver tabla). En este sentido, es recomendable acudir a alguna de las páginas web especializadas en interacciones con antirretrovirales (como interaccionesvih.com o hiv-druginteractions.org) para tener un mayor conocimiento de la evidencia disponible sobre una interacción potencial.

Bibliografía

1. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, *et al.* Treatment and prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320:379-96.
2. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, *et al.* Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:672-84.
3. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke M.A, Parsons T, Owen A, *et al.* Rifampin effect on tenofovir alafenamide (TAF) plasma/intracellular pharmacokinetics. [abstract #28LB] Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, Massachusetts, USA, March 4-7, 2018.
4. K. Dooley, R. Kaplan, T. Mwelase, B. Grinsztejn, E. Ticona, M. Lacerda, *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV co-infected adults at week 48 [Abstr# TUAB0206]. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018) Amsterdam, Netherlands. 23-27 July 2018.

New Trials for Treating LTBI in HIV-infected Patients

Timothy R. Sterling

Vanderbilt Tuberculosis Center. EEUU.

Correspondencia:

Tim Sterling

E-mail: timothy.sterling@vumc.org

There are several areas of importance for the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in HIV-positive persons: the potential for sub-clinical or incipient tuberculosis, effective short-course treatment regimens, the role of antiretroviral therapy in decreasing tuberculosis risk, the effect of LTBI treatment combined with antiretroviral therapy, and the optimal duration of isoniazid preventive therapy in high TB burden settings.

In the past year some important trial results have been made public:

- Compared to 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin is:
 - As effective
 - Associated with a higher treatment completion rate
 - Safer
 - Effective and safe in both adults and children
 - Limitations of recent studies:

- Low number of TB cases in these studies

- Few HIV+ participants

Diallo T. *N Engl J Med*. 2018;379:454-463

Menzies D. *N Engl J Med*. 2018;379:440-453.

Compared to 9 months of isoniazid, 1 month of isoniazid plus rifapentine is:

- As effective
 - Associated with a higher treatment completion rate
 - As safe
 - Limitations of recent study
 - ~80% of study population did not have a positive interferon gamma release assay
 - There was a composite endpoint of TB, death due to TB, and death due to unknown cause
- Swindells S, Chaisson RE. CROI March 2018.

References

1. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Hoepfner V, Elwood K, Al-Jahdali H, Gninafon M, Apriani L, Koesoemadinata RC, Kritski A, Rolla V, Bah B, Camara A, Boakye I, Cook VJ, Goldberg H, Valiquette C, Hornby K, Dion MJ, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-53.
2. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Elwood K, Zielinski D, Gninafon M, Wulandari DA, Apriani L, Valiquette C, Fregonese F, Hornby K, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A, Menzies D. Safety and side effects of rifampin vs. isoniazid in children. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):454-63.
3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Chaisson RE, and the TB Trials Consortium. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for the treatment of latent *M. tuberculosis* infection (PREVENT TB). *N Engl J Med*. 2011; 365:2155-66. PMID: 22150035.
4. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; IMPAACT, TB Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55. PMID: 25580725.
5. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, Chen MP, Benator DA, Gordin F, Benson CA, Chaisson RE, Villarino ME, the Tuberculosis Trials Consortium, and the AIDS Clinical Trials Group. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016 June 19;30(10):1607-15. PMCID: PMC4899978

MESA: Cooperación internacional

Moderadores: **Oriol Ramís.** *EPIRUS Consultoria Serveis Sanitaris. Barcelona.*

Jaume Ollé. *Serveis Clínics. Barcelona.*

Rendimiento diagnóstico de Xpert MTB/RIF Ultra en un contexto de alta prevalencia de VIH y TB en el sur de Mozambique

Alberto García-Basteiro

Centro de Investigación en Salud de Manhica (CISM), Mozambique.

Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal).

Correspondencia:

Alberto García-Basteiro

E-mail: alberto@basteiro.com

Resumen

La tuberculosis (TB) sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en Mozambique¹. Con una población de 29 millones de habitantes, la tasa de incidencia se estima en 551 casos por 100.000 habitantes². Mozambique está incluido en las listas de países con más TB, más TB asociada a VIH y más tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR). Ha habido avances en la tasa de notificación de casos, aunque se estima que en 2017 alrededor de la mitad los casos no llegaron a diagnosticarse².

Hay varios motivos por los que la detección de tuberculosis es tan baja. La mayor parte de la población de Mozambique vive en áreas rurales con frágiles servicios de salud y limitada infraestructura vial. Las grandes distancias a los centros de salud es uno de los factores que afectan al cumplimiento de las recomendaciones del programa nacional de tuberculosis. El alto nivel de pobreza de la población (Mozambique se encuentra en el puesto 180 del índice de desarrollo humano)³, es un factor condicionante del uso y acceso de los sistemas de salud.

La personas con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, y si esto ocurre, la probabilidad de morir durante el tratamiento es mayor que en los pacientes VIH negativos⁴. El diagnóstico de TB en población con VIH es complejo debido a

los signos y síntomas más anodinos y a una menor carga bacilar. A pesar de que en los últimos años ha habido un aumento considerable de plataformas de diagnóstico molecular Gene Xpert¹ y uso de Xpert MTB/RIF, que mejora considerablemente el rendimiento diagnóstico en población con VIH, el diagnóstico por baciloscopía continúa siendo la prueba de referencia en muchos distritos del país. También se ha constatado una baja detección en población infantil⁵, que en Mozambique constituye un importante sector de la población (alrededor del 40% de la población tiene menos de 15 años).

Las percepciones sobre la enfermedad y su transmisión también influyen en el acceso a los servicios diagnósticos del sistema nacional de salud. Mucha gente cree que la transmisión de las enfermedades infecciosas como el VIH o la tuberculosis está relacionada con la práctica de rituales y factores mágicos⁶. La falta de conocimientos sobre la causa, la transmisión o la prevención de la tuberculosis, es un factor añadido al retraso diagnóstico y al infradiagnóstico⁷. Este hecho se asocia a que la mitad de la población suela acudir antes al curandero que al sistema nacional de salud. La falta de formación de personal sanitario también puede contribuir a un peor manejo clínico y, por ende, aumentar la posibilidad de no llegar al diagnóstico de TB ante un paciente con enfermedad activa⁸.

A pesar del desarrollo e implementación de nuevas herramientas de recogida de datos para la mejora de la vigilancia epidemiológica (nuevos formularios, conexión de las plataformas Gene Xpert a la red GxAlert, etc) el sistema de notificación de casos continúa sin ser electrónico, lo cual puede contribuir a errores en la notificación o en infra-notificación de casos. La verdadera tasa de infradiagnóstico o infranotificación se desconoce y varía según quién la estime⁹, si bien se espera que la encuesta nacional de prevalencia que se está llevando a cabo durante este 2018 en todo el país ayude a entender mejor la carga real de la enfermedad.

En el distrito de Manhiça, situado en la provincia de Maputo, al sur del país, se está llevando a cabo un proyecto que pretende aumentar la detección de casos de TB mediante una estrategia innovadora de búsqueda activa comunitaria. El proyecto está financiado por *Stop TB*, a través del programa *TB REACH*. Se ha planteado un estudio de contactos que tiene en cuenta la densidad poblacional del barrio donde vive el caso índice y la carga bacilar del mismo, medido a través del número de ciclos de PCR (el “*cycle threshold*”, CT, en inglés). La carga bacilar de *M. tuberculosis* en esputo es un marcador aceptado de riesgo de transmisión y severidad de la enfermedad^{10,11}. Basados en datos de correlación entre baciología y Xpert estimados con datos del distrito de Manhiça¹², se propuso un punto de corte de 28 CTs para diferenciar entre baciloscopia positiva o negativa. Asimismo, se decidió utilizar de forma rutinaria, tanto para el diagnóstico pasivo de casos de TB como para el estudio de contactos, la nueva versión del Xpert MTB/RIF, el Xpert MTB/RIF Ultra, que tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de TB, sobre todo en población infectada por VIH, a expensas de una leve pérdida de especificidad^{13,14}.

Durante las *XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis* FUITB-2018, que se celebrarán en Barcelona el 26-27 de Noviembre de 2018, presentaremos los resultados preliminares sobre el rendimiento diagnóstico del Xpert MTB/RIF Ultra en el contexto de un estudio de contactos en una región con alta prevalencia de VIH y TB^{15,16}, así como su correlación con otras medidas de carga bacilar.

Bibliografía

1. Nguenha D, Manhiça I, Garcia-Basteiro AL, Cowan J. Tuberculosis in Mozambique: Where Do We Stand? 2018.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva, Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2018.
3. UNDP. Human Development Reports. 2015. <http://hdr.undp.org/en/countries/profiles/MOZ> (accessed Sept 3, 2016).
4. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50 Suppl 3:S201-7.
5. Lopez-Varela E, Augusto OJ, Guerra L, et al. Low paediatric tuberculosis case detection rate in Southern Mozambique. *European Respiratory Journal*. 2016;47:1003-5.
6. Mungumbe K, Boene H, Vidler M, et al. Barriers and facilitators to health care seeking behaviours in pregnancy in rural communities of southern Mozambique. *Reproductive health*. 2016;13 Suppl 1: 31.
7. Mindu C, López-Varela E, Alonso-Menéndez Y, et al. Caretakers' perspectives of paediatric TB and implications for care-seeking behaviours in Southern Mozambique. Submitted 2016.
8. Noé A, Ribeiro RM, Anselmo R, et al. Knowledge, attitudes and practices regarding tuberculosis care among health workers in Southern Mozambique. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17:2.
9. García-Basteiro AL, Brew J, Williams B, Borgdorff M, Cobelens F. What is the true tuberculosis mortality burden? Differences in estimates by the World Health Organization and the Global Burden of Disease study. *International Journal of Epidemiology*. 2018;1-12.
10. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public Health Reports*. 2005;120:271-7.
11. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: Are there implications for removal of respiratory isolation? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59:794-8.
12. Beynon F, Theron G, Respeito D, 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;8:5201.
13. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18:76-84.
14. García-Basteiro AL, Saavedra B, Cobelens F. The Good, the Bad and the Ugly of the Next-Generation Xpert Mtb/Rif(®) Ultra Test for Tuberculosis Diagnosis. *Archivos de Bronconeumología*. 2017; published online July 10. DOI:10.1016/j.arbres.2017.05.023.
15. García-Basteiro AL, López-Varela E, Respeito D, et al. High tuberculosis burden among people living with HIV in southern Mozambique. *The European Respiratory Journal*. 2015;45:547-9.
16. García-Basteiro AL, Miranda Ribeiro R, Brew J, et al. Tuberculosis on the rise in southern Mozambique (1997-2012). *The European Respiratory Journal*. 2017;49:1601-83.

Creación de un centro de investigación en Angola

Israel Molina

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Israel Molina

E-mail: imolina@vhebron.net

El Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud, PROSICS, ha participado en numerosos proyectos de investigación y de cooperación. En concreto en Angola, desde el año 2007 se ha establecido una estrecha colaboración que finalmente fue refrendada a través de un convenio institucional firmado por el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP) de Cubal, el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) y la Fundación Hospital Vall Hebron Institut de Recerca, (VHIR).

Esta relación de colaboración se ha materializado de diferentes formas: soporte mediante sesiones de telemedicina semanales entre los profesionales de Angola y los del Hospital Vall Hebron, el intercambio entre personal médico sobre el terreno durante todo el año para apoyar al hospital, así como la implementación de proyectos de investigación y de salud pública/comunitaria.

La creación del Centro de Investigación

Todas estas intervenciones han llevado a detectar una necesidad no cubierta de desarrollo sanitario, educación para la investigación y capacitación de profesionales de la salud. Por ese motivo en el año 2012 se estableció un convenio marco entre HUVH, VHIR, HNSP y la Universidad Katyavala Bwila de Benguela. Esta fructífera colaboración ha derivado de manera natural con la creación del Centro de Pesquisas em Saúde de la Universidad Katyavala Bwila, (CPSUKB) este año 2018, con sede en el propio HNSP. En la creación del cual, PROSICS ha participado muy activamente, desde el inicio del mismo, así como garante de la calidad científica de los proyectos y programas de formación que se van a desarrollar.

Además, PROSICS tiene un papel relevante en la coordinación, creación y puesta en marcha del Centro de Pesquisas (CPSUKB), en la utilización de todos los recursos materiales disponibles, de formar recursos humanos en investigación, de establecer y apoyar nuevos proyectos y sus equipos de inves-

tigación, de facilitar el acceso a bancos de datos existentes, de promover y articular la colaboración con otros centros e instituciones nacionales e internacionales, con el fin de asegurar un ejercicio más eficaz en la producción de conocimiento y de su aplicación en la comunidad.

Su creación está relacionada con el beneficio directo para la población general, el sistema de salud del país y supone un impulso en la investigación en las enfermedades infecciosas más prevalentes a nivel nacional. Los avances en este campo repercutirán directamente en la población general del país dando un impulso en la investigación en enfermedades prioritarias para la política sanitaria del país.

La creación de un Instituto de Investigación en Angola también significará un Refuerzo en Recursos Humanos profesionalizados, formados y distribuidos en zonas rurales, participación en proyectos colaborativos y captación de financiamiento internacional competitivo.

Para la Universidad de Katyavala Bwila, la creación del CPSUKB será clave ya que verá expandido y fortalecido su programa de formación. Participará en las actividades de formación del CPSUKB y tendrá un papel clave en el establecimiento de un Programa de Formación e intercambio con otros centros, así como en la creación de una oferta de cursos de formación de postgrado que complemente la oferta docente existente en el país

Impacto cualitativo

Todas las intervenciones realizadas han sido enfocadas al desarrollo y codesarrollo sanitarios. El impacto cualitativo ha sido la mejora en la adherencia al tratamiento, la prevención y el control de enfermedades prevalentes como tuberculosis y otras enfermedades asociadas a la pobreza (Malaria, geohelmintiasis, esquistosomiasis).

En el caso de la tuberculosis, la implementación de una técnica genotípica rápida (Xpert) complementada con una estrategia DOT eficaz, acorde con la nueva realidad de resistencias (tratamientos más complejos), ha permitido la instauración de un

tratamiento efectivo reduciendo la alta morbi-mortalidad de esta enfermedad en la zona, la carga de enfermedad, su transmisión y favoreciendo su prevención y control.

En la misma línea, el fortalecimiento de las capacidades del Laboratorio de Diagnóstico Clínico en Cubal (mejora de la organización y formación de personal) ha facilitado el diagnóstico, tratamiento y seguimiento correcto de las enfermedades prevalentes en la zona (TBC, VIH, Malaria, geohelmintiasis, esquistosomiasis, etc). Y ha permitido dar un salto cualitativo de calidad con el impulso de una red de vigilancia epidemiológica para estimar la prevalencia de la tuberculosis y TBC-MDR en esta región y compartir los resultados con la Dirección General de Salud Pública de la provincia de Benguela. Tal colaboración ha permitido reevaluar las pautas terapéuticas establecidas con el fin de mejorar las guías de tratamiento existentes del Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis.

El disponer de datos reales sobre las principales endemias de la región y por tanto su conocimiento epidemiológico, ha tenido una clara repercusión sobre los futuros pacientes diagnosticados de tales enfermedades, y ha contribuido a dar luz una realidad que para muchos programas a nivel central, era del todo desconocida. El impacto sobre los pacientes en primera línea, así como a nivel poblacional es elevado, ya que además de poder actualizar los protocolos nacionales de diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades, permite poder diseñar estrategias de intervención a nivel poblacional, donde su impacto y beneficio es multiplicador.

Por tanto, las intervenciones llevadas a cabo sobre el terreno, han aspirado a obtener datos concluyentes con un grado de impacto a diferentes niveles, desde el propio paciente, el personal hospitalario y la propia comunidad.

Respuesta inmune y expresión de RNA en los pacientes operados de TB

Cristina Vilaplana

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

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@gmail.com

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica que afecta a más de 10 millones de personas cada año a nivel mundial¹. Sin embargo, a día de hoy todavía no existe ningún marcador validado de protección, diagnóstico o pronóstico. En Georgia, al igual que en otros muchos países de la antigua Unión Soviética, la cirugía se aplica de forma rutinaria en aquellos pacientes en que tras un tratamiento farmacológico adecuado existen lesiones extensas y persistentes visibles por rayos X (principal indicación), o en los que surgen complicaciones que requieren una solución quirúrgica inmediata (por ejemplo hemoptisis severa). En todos los casos la cirugía se indica tras valoración individualizada por un Comité y siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². La incidencia de TB en este país es de 86 por 100.000 habitantes, y aproximadamente un 18% de los casos pulmonares notificados son causados por cepas multidrogo-resistentes (MDR-TB)³.

En el marco del proyecto SH-TBL (registrado en la base de datos pública ClinicalTrials.gov con el código NCT02715271), llevado a cabo en colaboración con el *National Center for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tbilisi, Georgia), se está realizando en la Unitat de Tuberculosi Experimental el estudio de la respuesta inmune de los pacientes con tuberculosis (TB) sometidos a cirugía terapéutica. El objetivo de este proyecto es evaluar la expresión génica y la respuesta inmune del huésped tanto a nivel local (de diferentes partes de la lesión pulmonar y de tejido pulmonar sano) como sistémico (sangre y orina, el día de la cirugía y al alta hospitalaria).

En este contexto, durante un período de 2 años se han obtenido muestras y datos de un total de 36 pacientes, de los cuales 15 son debidos a TB sensible a fármacos (DS-TB) y 21 son de MDR/XDR-TB. La generación del perfil transcriptómico se ha realizado por *Next Generation Sequencing* (NGS), a partir de muestras de

tejido pulmonar de 14 pacientes (6 DS-TB y 8MDR/XDR-TB), de los que se obtuvo el RNA-total del huésped mediante métodos de crio fractura y molienda de calidad suficiente en un total de 88 muestras. Una mayor degradación del RNA correlacionó con las zonas más necróticas del granuloma.

Se han evidenciado perfiles de expresión diferente entre el tejido sano y el tejido de la lesión tuberculosa, y entre las diferentes partes de la misma. A día de hoy se está realizando el análisis funcional: identificación de las vías de señalización claves en la patogenia usando diferentes softwares (Ingenuity Pathway Analysis (IPA)) y comparación con las biofirmas publicadas en muestras de sangre. En un segundo paso se validará la biofirma identificada en el resto de pacientes mediante RT-qPCR.

En cuanto a la respuesta inmune a nivel sistémico, se realizó determinación de citosinas y quimiocinas y proteínas inflamatorias y de respuesta innata en muestras de los 36 pacientes, mediante técnicas de Western Blot, Luminex y ELISA. Los resultados preliminares del estudio inmunológico en sangre y orina sugieren diferencias determinadas por factores del huésped y de la mycobacteria, existiendo diferencias significativas en el perfil de respuesta inmune dependientes del sexo, muestreo pre y post-cirugía y patrón de sensibilidad a fármacos.

Esperamos que la correlación de los resultados obtenidos con la severidad clínica del paciente y su pronóstico nos pueda permitir encontrar una biofirma genética y un panel de biomarcadores específicos que reflejen lo que está sucediendo a nivel

local en pulmón, que a la larga nos serían útiles en el manejo de los enfermos y en la personalización del tratamiento.

Agradecimientos

Este Proyecto ha recibido financiación del Gobierno Español-Fondos FEDER a través de MS13/00174, PI16/01511 y la red CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD); de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 16/023); y del AGAUR FI (2017 FI_B_00797). Parte del trabajo fue realizado por Asimakis Avramopoulos, que recibió una beca EACEA en el contexto del Programa de Master Leading International Vaccinology Education (LIVE).

Bibliografía

1. The World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Internet]. 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
2. The World Health Organization Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB [Internet]. 2014. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf?ua=1
3. World Health Organization. WHO Tuberculosis country profiles [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

Control y prevención de la tuberculosis en un contexto insular: el caso de São Tomé i Príncipe

Xavier Vallès

Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Vallès

E-mail: xvalles@gmail.com

La República de São Tomé i Príncipe (STP) es un pequeño estado insular de 1.001 Km² formado por las islas de São Tomé y Príncipe, con 197.000 habitantes, situado en la línea del Ecuador, frente a las costas de África Central¹.

La tuberculosis es uno de los principales problemas de Salud Pública en STP, con un incidencia de casos notificados de cerca de 100 por 100.000 habitantes en 2016. En números absolutos esto significa 192 casos declarados (2016), de los cuáles el 19,3% son

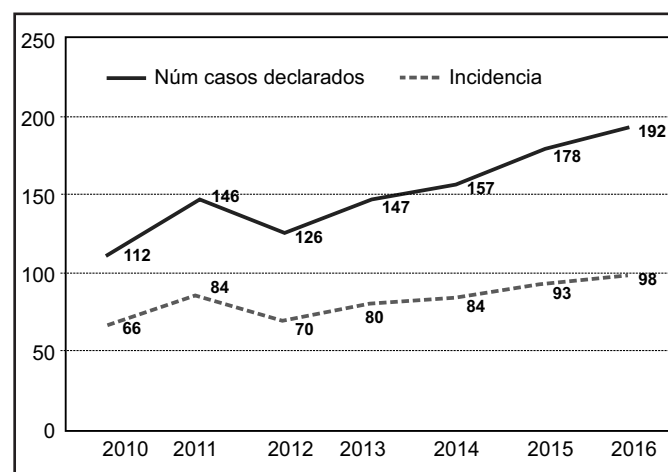
VIH positivos². Cabe señalar además la detección los últimos años de casos esporádicos de Tuberculosis resistente a los fármacos (MDR-TB) y el aumento progresivo de los casos declarados de TB de todas las formas, aunque este hecho debe atribuirse a la mejora en la detección y notificación experimentada durante los últimos años.

Desde la primera década de este siglo, se ha estructurado el programa de lucha contra la tuberculosis basado en las estrategias y recomendaciones de la OMS debidamente contextualizadas a STP:

- La mejora del Tratamiento Directamente Observado (TDO).
- El abordaje de la coinfección TB/VIH y de la Tuberculosis Multiresistente (MDR-TB).
- La contribución para el refuerzo del Sistema de Salud.
- La implicación de todas las entidades socias que trabajan en los cuidados de la TB.
- El empoderamiento de los pacientes y sus comunidades.
- La creación de condiciones para la promoción de la investigación³.

Al mismo tiempo, se estableció un sistema descentralizado del programa en cada uno de los 7 distritos, con un punto focal de TB, laboratorio básico para el diagnóstico y seguimiento (examen de esputo) y un equipo de agentes de salud comunitaria encargados del TDO. Desde 2010 se ha observado un aumento de detección de los casos de TB (ver Figura 1), atribuida a la mejora de la performance del sistema de cribado y diagnóstico. Al mismo tiempo se ha observado un aumento significativo de 10 años de la edad media de los pacientes con TB (32 en 2010 y 42 en 2016) y un notable aumento de los casos BK- que actualmente representan más del 50% de los diagnósticos⁴. Los indicadores básicos son adecuados excepto un éxito terapéutico limitado del 78% de los casos BK+, y una mortalidad específica del 7% que se han atribuido a la sobrecarga del sistema (más diagnósticos), junto con las principales flaquezas detectadas: las limitadas condiciones materiales de los ASC sobre los que recae la mayor parte del seguimiento de DOT, la vulnerabilidad de los pacientes TB y sus familias y la falta de programas de atención

Figura 1. Evolución de los casos declarados de TB en São Tomé i Príncipe.



transversal (social y alimentaria). La condición insular, junto con un sistema descentralizado eficaz, favorece la proximidad de los centros de diagnóstico y tratamiento y el seguimiento a nivel comunitario, así como un aislamiento relativo que dificulta la entrada de nuevas cepas del exterior. Los datos epidemiológicos indican una mejora progresiva del sistema de detección precoz (aumento de BK-) y que se diagnostican cada vez más reactivaciones de infecciones remotas (aumento media de edad) lo que sugiere una disminución de nuevas infecciones. En STP se dan las condiciones generales para conseguir un control de la TB de acorde con los objetivos programáticos de la OMS para 2035 si hay un apoyo sostenido y adecuado.

Bibliografía

1. Inquérito de Indicadores de Múltiples Agregados (MICS) em STP, 2014.
2. Implementing End-TB Strategy: The essentials. WHO 2015, disponible en http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/
3. Plan Estrategico de Luta contra a Tuberculose em Sao Tome i Principe 2013-2017.
4. Relatório progresso consolidado do PNLT 2016, versao final. CNE 2016.

MESA: Estudio de contactos y cribajes de TB

Moderadores: **Juan F. Medina.** *Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

M^a Luiza de Souza. *Unidad de TB Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona.*

Recomendaciones para el cribado de la infección tuberculosa latente en Cataluña*

Pere Godoy¹, Anna Rodés², Sandra Manzanares² y Grupo de trabajo para el cribado de la infección tuberculosa latente en Cataluña (Elena Adán³, Irene Barrabeig⁴, Laura Clotet⁵, Núria Follià⁶, Roser Font⁷, Mireia Jané², M^a Angeles Jiménez⁸, Andrés Marco⁹, Àngels Orcau¹⁰, Ignasi Parron¹¹, Lourdes Rosa Rafael¹², Miguel Santín¹³, Joan-Maria Ventosa¹⁴).

¹Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Lleida y Alto Pirineo y Aran. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ²Sub-dirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ³Sub-dirección General de Drogodependencias. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ⁴Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Barcelona Sur. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ⁵Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en el Vallés Occidental y Vallés Oriental. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ⁶Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Girona. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ⁷Hospital Universitario Mútua de Terrassa. ⁸Unidad de Tuberculosis. Vall d'Hebron – Drassanes. Servicio de Pneumología. Hospital Vall d'Hebron. ⁹Enfermedades Infecciosas. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. ¹⁰Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. ¹¹Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en el Barcelonés Norte y Maresme. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. ¹²CAP Ernest Lluch. Figueres. ¹³Hospital Universitario de Bellvitge. Institut Català de la Salut. L' Hospitalet de Llobregat. ¹⁴Hospital Universitario Joan XXIII. Institut Català de la Salut. Tarragona.

Correspondencia:

Anna Rodés

E-mail: annarodes@hotmail.com

Introducción

La Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en mayo de 2014 la nueva estrategia "Global End TB" para intensificar los esfuerzos para la eliminación de la tuberculosis (TB) en el mundo. El objetivo es reducir la incidencia de la TB en un 90% hasta 2035¹.

Cataluña en los últimos años ha presentado una disminución continua de su incidencia y una concentración cada vez más evidente de la TB en subgrupos de población, especialmente inmigrantes y personas con factores de riesgo médicos, sociales o conductuales, tales como la infección por el VIH, personas sin vivienda y consumidores de drogas.

Este protocolo propone las estrategias a realizar en los grupos de riesgo que son candidatos para la detección sistemática y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) en caso de positividad (Tabla 1).

Pruebas diagnósticas para la infección tuberculosa latente

La ITL es un diagnóstico clínico que se establece demostrando una infección anterior por el *Mycobacterium tuberculosis* excluyendo la enfermedad tuberculosa activa. Las pruebas disponibles para demostrar la ITL incluyen la prueba cutánea de tuberculina (PT) y los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA).

*Basado en el documento preliminar "Recomanacions per al cribatge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya".

Tabla 1. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el cribado de la infección tuberculosa latente en los países desarrollados con incidencia de casos de tuberculosis de <10 casos x 105 habitantes.

Grupo A. Realizar el cribado sistemático	• Personas infectadas por VIH.
	• Adultos y niños en contacto con pacientes con TB pulmonar
	• Pacientes que inician terapia biológica
	• Pacientes en terapia renal sustitutiva
	• Personas que van a recibir trasplantes de órganos o hemáticos
	• Pacientes con silicosis
Grupo B. Considerar cribado sistemático basado en la epidemiología local y los recursos disponibles	• Reclusos en las cárceles
	• Personal sanitario
	• Inmigrantes de países con alta carga de TB
	• Personas sin techo
	• Consumidores de drogas ilegales
Grupo C. No realizar cribado sistemático*	• Diabéticos
	• Personas con consumo de riesgo de alcohol
	• Fumadores
	• Personas con peso insuficiente

* A menos que apliquen las recomendaciones expuestas.

La discrepancia de la PT y los IGRA en algunos pacientes infectados por VIH, inmunodeprimidos y vacunados con BCG, sugiere que la prueba de los IGRA debería estar disponibles. Sin embargo, el costo económico y la disponibilidad de estas pruebas limitan su uso actual.

Tratamiento de la infección de tuberculosis latente

Cualquier persona en riesgo de progresión (tabla 1, grupo A) a la enfermedad tuberculosa que tiene un resultado positivo en la prueba de detección de la ITL debe ser tratada de la infección tuberculosa latente (TITL), y en los del grupo B se debe considerar. Los candidatos al TITL han de cumplir con los siguientes criterios: no tener síntomas, signos o evidencia radiológica de TB activa; estar dispuesto a cumplir el tratamiento y no tener ninguna contraindicación médica.

El TITL se basa en el uso de isoniazida y rifampicina, por separado o juntos. La isoniazida en pautas de 6-9 meses ha sido el medicamento de referencia. Sin embargo, la duración del tratamiento con isoniazida sola y su toxicidad, especialmente la hepatotoxicidad, representa un serio obstáculo para su uso. Por estas razones el TITL se basa en pautas cortas de 3 o 4 meses con rifampina o rifampicina más isoniazida.

Cribado de la infección tuberculosa latente en grupos de alto riesgo

Personas inmunodeprimidas

Personas infectadas por el VIH (adultos, adolescentes y niños): la infección por VIH aumenta el riesgo de TB, y al mismo tiempo, la TB aumenta la replicación viral y determina un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La eficacia del tratamiento de la ITL para prevenir la TB en personas infectadas por el VIH se ha demostrado ampliamente. Se debe cribar a todos los pacientes con infección por VIH (adultos, adolescentes y niños).

Personas que inician terapias biológicas: la investigación sistemática y el tratamiento de ITL ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia de la TB asociada con terapias biológicas². Los resultados publicados se han realizado con isoniazida, aunque las pautas cortas con rifampicina con o sin isoniazida son ampliamente utilizadas. Se debe cribar a todas las personas que necesiten recibir terapia biológica. En los casos que no se detecte infección, sólo repetir si hay una exposición de riesgo en el curso del tratamiento.

Personas en terapia renal substitutiva (diálisis): las personas con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis son un grupo de riesgo de TB. La mayoría de estos pacientes ya tienen una

indicación por el hecho de ser sometido al trasplante, que es el tratamiento de elección de la enfermedad renal avanzada. Se deben cribar a todas las personas en terapia renal substitutiva.

Personas que deben someterse a un trasplante de órganos: la incidencia de TB en los receptores de órganos es mayor que en la población general. El riesgo depende del tipo de trasplante (más alto, en el trasplante de pulmón y más bajo en el trasplante progenitores hematopoyéticos) y la prevalencia de la infección tuberculosa en la población³. Se debe cribar a los pacientes que tienen que someterse a trasplante de órganos.

Inmigrantes recientes

los emigrantes tienen un alto riesgo de TB por la posibilidad de reactivación de la ITL adquirida en su país de origen, los frecuentes viajes a zonas de alta incidencia y la transmisión en las comunidades de inmigrantes de los países receptores⁴. Una cuarta parte de los casos de TB en la Unión Europea y espacio económico europeo (UE/EEE) se presenta entre los inmigrantes. Se debe cribar a todos los inmigrantes menores de 35 años, con dos o menos años de residencia procedentes de países con una alta incidencia de la enfermedad (incidencia >100 casos por cada 100.000 habitantes).

Internos en prisión

El cribado de la TB en la admisión a la prisión es una práctica habitual y las prisiones pueden abordar el objetivo de la OMS y ECDC para los países de baja incidencia. Se estima que la prevalencia de ITL en internos de Cataluña y el resto del estado es 40-50% y globalmente se considera que es 2-3 veces mayor que la estimada para la población española⁵. Se debe cribar a todos los ingresados en prisión que previamente no hayan sido diagnosticados de ITL o enfermedad tuberculosa.

Personas que se inyectan drogas y personas sin techo

El cribado de las personas que se inyectan drogas (PQID) y sin techo (PST), debe restringirse a países con baja incidencia. En algunos estudios se han observado cifras que representan un exceso en la incidencia de 17 veces al de la población general.

Se debe cribar a las personas que acuden al CAS o a los REDAN siguiendo los protocolos comunes. El cribado de las PST se debe restringir a las personas con antecedentes de vivir en las calles al menos durante un año. En aquellas personas que al final del cribado resulten con ITL se considerará la posibilidad de iniciar el TITL: en casos de infección por el VIH u otra enfermedad inmunosupresora, en los menores de 35 años y en personas que presenten una conversión reciente.

Trabajadores de entornos de riesgo: personal sanitario y de centros socio-sanitarios, prisiones y albergues de acogida

El personal sanitario que trabaja en centros que atienden personas con TB están expuestos y tienen mayor riesgo de tener TB que la población general. Un estudio publicado recientemente en nuestro medio muestra una prevalencia de 14,6%. En cuanto a los trabajadores no sanitarios de albergues de alto riesgo y prisiones, en un estudio publicado en Montreal, la prevalencia fue similar a la del personal sanitario. Se debe cribar a los profesionales de alto riesgo (procedimientos de inducción de la tos, broncoscopia, laboratorio de micobacterias, personal que realizan autopsias de casos de tuberculosis) y valorar los de riesgo intermedio.

Bibliografía

1. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, *et al*. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385:1799–801.
2. Muñoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martínez C, Santin M. Prevention of Anti – Tumor Necrosis Factor – Associated Tuberculosis: A 10-Year Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:349–56.
3. Muñoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation*. 2016;100:1840-52.
4. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhanvan P, *et al*. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet*. 2016;388:2510-8.
5. García-Guerrero J, Marco A, Saiz de la Hoya P, Vera E y Grupo Prevalhep. Estudio multicéntrico de prevalencia de infección tuberculosa latente en los internados en prisiones españolas. *Rev Esp Sanid Penit*. 2010; 12:79-85.

Estudio de la infección tuberculosa en niños VFR (*visiting friends and relatives*) que viajan a países con elevada incidencia de tuberculosis

Tomàs Maria Pérez-Porcuna¹, Antoni Soriano-Arandes², Antoni Noguera-Julian³, Àngels Orcau⁴, Joan Caylá⁴.

¹Unitat clínica de Tuberculosi i Salut Internacional, Fundació Recerca Mútua Terrassa, Servei de Pediatria, Hospital Universitari Mútua Terrassa. ²Programa Especial de Malalties Infeccioses Vall d'Hebron-Drassanes, Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional. Programa de Salut Internacional de l'ICS (PROSICS)

³Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. ⁴Agència Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

Tomàs Pérez-Porcuna

E-mail: tomas.perez.porcuna@gmail.com

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y de estas alrededor de un 10% desarrollarán la Tuberculosis (TB) durante su vida. Según la OMS durante el año 2017, al menos 10 millones de personas en el mundo enfermaron de TB y como mínimo 1 millón eran niños.

La mayoría de los individuos que desarrollarán TB en su vida fueron contagiados en la infancia (efecto reservorio). Por otro lado, sabemos que la detección y tratamiento de la Infección tuberculosa latente (ITBL) es una buena estrategia para la prevención de casos en el futuro, y esencial para la erradicación de la TB.

Los niños son un grupo especialmente vulnerable al *M. tuberculosis* ya que tienen una mayor susceptibilidad, presentando un mayor riesgo de infectarse después de exposición, de desarrollar la enfermedad y de tener formas graves. Ha sido estimado que hasta un 75% de los casos de TB pediátricos pueden ser prevenibles si los niños hubiesen sido tamizados para ITBL y hubiesen recibido el tratamiento preventivo.

Según datos de la Agència de Salut Pública de Catalunya desde el año 2007 al 2014, los casos de TB pediátrica en inmigrantes e hijos de inmigrantes representaron más de un 50% del total de casos declarados. Este hecho se podría atribuir, entre otras causas, a una mayor incidencia de TB en su comunidad, a unas peores condiciones socioeconómicas, al mayor contacto con visitantes de regiones con alta incidencia de TB o los cada vez más frecuentes viajes a países de alta incidencia de TB para visitar familiares (conocido como *Visiting Friends and Relatives* – VFR).

Diversos estudios han estimado que el riesgo anual de infección por *M. tuberculosis* para viajeros internacionales (adultos) de largo término es similar al de la población del país visitado y directamente relacionado con el grado de contacto con la población autóctona. El fenómeno VFRs podría entonces ser responsable al menos en parte de un mayor riesgo de ITBL y TB en los niños hijos de inmigrantes ya sean nacidos en España o

no. No obstante, existen escasísimos datos sobre las tasas de ITBL en niños VFRs en publicaciones a nivel internacional.

Respecto a las pruebas de cribado de la ITBL (prueba tuberculina y Interferón- γ release assays -IGRAs-), a pesar de que el valor predictivo positivo en la población general es bajo, en grupos de riesgo como los VFRs éste posiblemente será mayor y pueda ser de utilidad. El beneficio de los programas de detección de la ITBL es mayor en aquellas poblaciones con una mayor probabilidad de infección junto con un bajo riesgo de toxicidad y una alta probabilidad de completar el tratamiento. A modo de ejemplo la Sociedad Torácica de Canadá recomienda realizar cribado para ITBL en una serie de grupos poblacionales, dentro de los cuales se encuentran los viajeros a países con alta incidencia de TB. También la guía de consenso "*Recomendaciones para la prevención y el control de la tuberculosis pediátrica en Catalunya*" propone realizar una prueba de tuberculina (PT) a todos los niños, sobre todo menores de 5 años, que regresen de países con una incidencia de TB que sea ≥ 3 veces (>50 casos/100.000 habitantes) a la incidencia de TB en Catalunya.

Respecto a las herramientas para realizar el cribado la PT y los IGRAs se han demostrado válidas en inmigrantes adultos como índice subrogado de ILTB con una mejor costo-eficacia de los IGRAs. No se ha evidenciado todavía cual podría ser la tasa de conversión de PT e IGRAs en niños VFRs que viven en países de baja incidencia para TB. Tampoco el impacto en la reducción de casos de TB activa si tratásemos a los niños inmigrantes y VFRs con ITBL.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, un consorcio de instituciones sanitarias dedicadas a la salud pública pediátrica en Cataluña está desarrollando un estudio desde 2016 con el apoyo económico de la Sociedad Española de Pneumología y el Instituto Carlos III a través de la Convocatoria Acción estratégica de Salud con el objetivo de mejorar el conocimiento

sobre la infección tuberculosa adquirida durante el viaje a países de elevada incidencia de TB, en niños inmigrantes o nacidos en el seno de una familia inmigrante (VFRs).

El diseño responde a un estudio prospectivo observacional multicéntrico e interasistencial de una cohorte de niños menores de 15 años que viajan en condición de VFRs a países de elevada incidencia para TB a los cuales se les realiza un estudio de ILTB previa al viaje con PT y un estudio de ILTB después del viaje con PT e IGRAs.

El estudio finaliza en 2019 y propone generar evidencia sobre el riesgo de infección en VFRs, factores asociados y la utilidad de las diferentes estrategias diagnósticas en este contexto.

Bibliografía recomendada

- WHO | WHO End TB Strategy. In: WHO [Internet]. [cited 15 Oct 2018]. Available: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
- Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26: 106–113. doi:10.1097/MOP.0000000000000049
- Brassard P, Steensma C, Cadieux L, Lands LC. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*. 2006;117: e148-156. doi:10.1542/peds.2005-1534
- Méndez-Echevarría A, Sainz T, García-Hortelano M, Baquero-Artigao F, Mellado MJ. Usefulness of Interferon-gamma Release Assays in the Screening of Latent Tuberculosis Infection in Immigrant and Internationally Adopted Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1141–2. doi:10.1097/INF.0000000000000831
- Lobato MN, Hopewell PC. Mycobacterium tuberculosis Infection after Travel to or Contact with Visitors from Countries with a High Prevalence of Tuberculosis.
- Am J Respir Crit Care Med Vol 158, pp 1871–1875, 1998. doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804106
- WHO | Global tuberculosis report 2017. In: WHO [Internet]. [cited 15 Oct 2018]. Available: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Screening of latent tuberculosis infection in newly arrived migrants. STIR Project

Adrián Sánchez-Montalvá^{1,5}, Fernando Salvador^{1,5}, Teresa Tórtola⁴, Daniel Molina-Morant¹, Mar Yuste⁷, José Ángel Rodrigo³, Meritxell Espuga⁶, Alfonso Ayora⁶, Ana Vall-Llosera⁸, Berta Petchame⁸, Manuel Alonso⁶, Diana Pou¹, Begoña Treviño¹, Núria Serre¹, Trinidad Tovar⁸, Israel Molina¹

¹Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Nuclear Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Public Health Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Microbiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Grupo de Estudio de micobacterias (GEIM), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid, Spain. ⁶Occupational Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁷Via Barcino Primary Care Center. Barcelona, Spain. ⁸Bon Pastor Primary Care Center. Barcelona, Spain. ⁹Roquetes-Canterres Primary Care Center. Barcelona, Spain.

Correspondencia:

Adrián Sánchez-Montalvá

E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

Introducción

La Tuberculosis (TBC) es uno de los principales problemas de salud en el mundo. En los países con una baja incidencia de TBC, un porcentaje cada vez mayor de las TBC diagnosticadas ocurren en personas procedentes de países con alta incidencia de TBC¹.

Los casos de TBC en población inmigrante ocurren mayoritariamente como consecuencia de la reactivación de una Infección Tuberculosa Latente (ITL)². En España durante el período del 2007-2013 alrededor del 30,6% de las TBC se diagnosticaron en personas no nacidas en España³. A pesar de que el cribado y tratamiento de ITL en población de riesgo de progresar a TBC

es una medida efectiva para disminuir la incidencia TBC su aplicación en la población inmigrante es limitada.

El diagnóstico de la ITL adolece de varios obstáculos. Por una parte, no existe una "prueba de referencia" que nos permite saber con exactitud los pacientes realmente infectados. Por otra parte, la escasa percepción de enfermedad de los pacientes y la perspectiva de un tratamiento largo repercuten en el número de pacientes que se realiza la prueba de forma voluntaria. Actualmente, las pruebas diagnósticas más extendidas para el diagnóstico de la ITL son la Prueba de la Tuberculina (PT) o las pruebas basadas en la liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés). Ambas pruebas detectan si el paciente presenta células T de memoria que reconocen antígenos del *Mycobacterium tuberculosis*. Las pruebas IGRA comercializadas son el QuantiFERON (Cellestis, Chadstone, VIC, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK). La probabilidad de presentar una prueba positiva está condicionada por el estado inmune del paciente y la exposición a micobacterias pertenecientes al *Mycobacterium tuberculosis complex* (incluyendo la vacunación con BCG)⁴.

En población inmigrante no existe consenso sobre qué estrategia utilizar para cribado de ITL. Para evaluar una estrategia de cribado en población inmigrante de países de alta incidencia de TBC diseñamos un estudio de cohortes prospectivo varios centro del área de salud de Barcelona SAP Muntanya. Los pacientes mayores de 18 años con menos de 3 años en un país de baja incidencia de TBC, independientemente de su estado vacunal, eran sometidos a una exploración física, un cuestionario de síntomas y una radiografía de tórax. Si no existía evidencia de TBC activa, el paciente se realizaba el mismo día un QuantiFERON-TB Gold In-Tube y una PT. Se consideró PT ≥ 5 mm como positivo en aquellos pacientes no vacunados con la BCG, y PT ≥ 10 mm como positivo en aquellos pacientes con historia previa de vacunación con BCG o escasa vacunal en la exploración física. Los pacientes se clasificaron en ITL confirmada si tenían el PT y el QuantiFERON-TB Gold In-Tube ambos positivos, discordante cuando presentaban

una prueba positiva y una negativa, y pacientes sanos si ambas pruebas eran negativas. A los pacientes con ambas pruebas positivas se les ofreció la posibilidad de realizar tratamiento con rifampicina e isoniazida durante 3 meses. Posteriormente los pacientes se siguieron durante 3 años de forma periódica para valorar la progresión a TBC activa. Se definió TBC activa cuando un participante del estudio presentaba una muestra biológica positiva por biología molecular o cultivo líquido, o bien si un paciente presenta síntomas compatibles y una muestra anatomo-patológica con granulomatosis necrotizante o un ADA elevado en un líquido biológico, o bien cuando un participante presentaba síntomas compatibles y su médico tratante había iniciado tratamiento antituberculoso con buena respuesta terapéutica. Paralelamente se escogió un grupo control de participantes de países de baja incidencia de TBC que se sometieron a los mismos procedimientos y seguimiento. Durante el período de estudio se reclutaron un total de 294 participante, 198 en el grupo de inmigrantes recién llegados llegado de países de alta incidencia de TBC y 96 controles de países de baja incidencia de TBC, con un tiempo de seguimiento medio de seguimiento de 52 (rango intercuartílico 41-56) meses y con una tasa de retención a los 3 años cercana al 80%.

Bibliografía

1. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Molina-Morant D, Molina I. Tuberculosis and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Sep;36(7):446–55.
2. Lönnroth K, Mor Z, Erkers C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2017 Jun 1;21(6):624–37.
3. Hollo V, Kotila SM, Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. The effect of migration within the European Union/European Economic Area on the distribution of tuberculosis, 2007 to 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(12).
4. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, Dorca J, Alcaide F, Santin M. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults: A longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183258.

¿Cómo realizamos el cribado de ITL en pacientes candidatos a terapias biológicas en España?

Sarai Quirós

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Correspondencia:

Sarai Quirós

E-mail: saraiquirós@icloud.com

Desde el grupo de trabajo de neumólogos emergentes del área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), conocido como GETIR, les presentamos este proyecto sobre un tema de actualidad que suscita notable interés entre las diferentes Sociedades Médicas, como es el cribado de infección tuberculosa latente y su manejo en pacientes candidatos a terapias biológicas.

A raíz de la publicación nacional del Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico, nos preguntamos el impacto que había tenido en nuestra práctica clínica habitual. Nos dimos cuenta de que no había estudios publicados, ni nacionales ni internacionales, sobre la adherencia a las recomendaciones de realizar el cribado de infección tuberculosa latente en estos pacientes, ni sobre la homogeneidad en su manejo entre los diferentes especialistas que lo realizan. Se nos ocurrió hacer una encuesta anónima online difundida entre las diferentes Sociedades Médicas que trabajan con fármacos biológicos, preguntando sobre su práctica habitual respecto al cribado de infección tuberculosa latente (ITL). A continuación de analizar las respuestas, se compararon los resultados con las recomendaciones del Documento de Consenso y cuantificamos la adherencia al mismo. Aquí les presentamos los resultados en forma ponencia, a raíz del artículo publicado en Archivos de Bronconeumología con el mismo título, ¿Cómo realizamos el cribado de infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a terapias biológicas en España? Una encuesta multidisciplinar.

El objetivo principal fue conocer la adherencia a las recomendaciones del consenso. Los objetivos secundarios fueron identificar qué especialidades realizan el cribado de ITL, valorar si se realiza el cribado en el centro del encuestado, identificar la

heterogeneidad en el manejo de la ITL, recomendaciones con menor porcentaje de acierto, pautas de quimioprofilaxis más empleadas y el papel del servicio de neumología en el proceso. La encuesta constaba de 10 preguntas con cinco posibles respuestas y un apartado de respuesta abierta en algunas. No era un requisito indispensable ser el responsable de la toma de decisiones en este tipo de paciente, para poder participar en la encuesta. Precisamente, como en cada centro varía qué especialistas participan en el estudio y de qué forma, nos interesaba saber si los especialistas que potencialmente podrían estar involucrados en algún punto del proceso (ya fuera por pautar terapias biológicas, ver pacientes con estos tratamientos, o manejar la tuberculosis) sabrían qué hacer. Las cuatro primeras preguntas recogían datos generales y las preguntas entre la quinta y la décima hacían referencia a las recomendaciones del consenso sobre el cribado de ITL y la quimioprofilaxis.

Se recibieron un total de 747 encuestas. En el 98,1% de los casos se realiza el cribado de ITL en los centros de trabajo de los encuestados. El 56% de los encuestados contestó con una adherencia igual o mayor al 60% a las recomendaciones del consenso nacional (acertar 4 o más de las 6 preguntas), aunque solo el 5,6% acertó el 100% de las preguntas. Por contra, el 43% de los encuestados tuvo un bajo porcentaje de acierto (acertar 3 o menos de las 6 preguntas). El único factor que se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor adherencia fue el hecho de que el cribado de ITL sí se realice en el centro de trabajo ($p = 0,002$). No hubo diferencias significativas en el grado de adherencia según la especialidad médica ($p = 0,132$). El porcentaje de acierto por especialidad se recoge en la figura (adjunta). Las respuestas con mayor grado de acierto fueron a quién y cuándo realizar el estudio de ITL, y las pautas y duración de la quimioprofilaxis, con un 93 y 94% de acierto

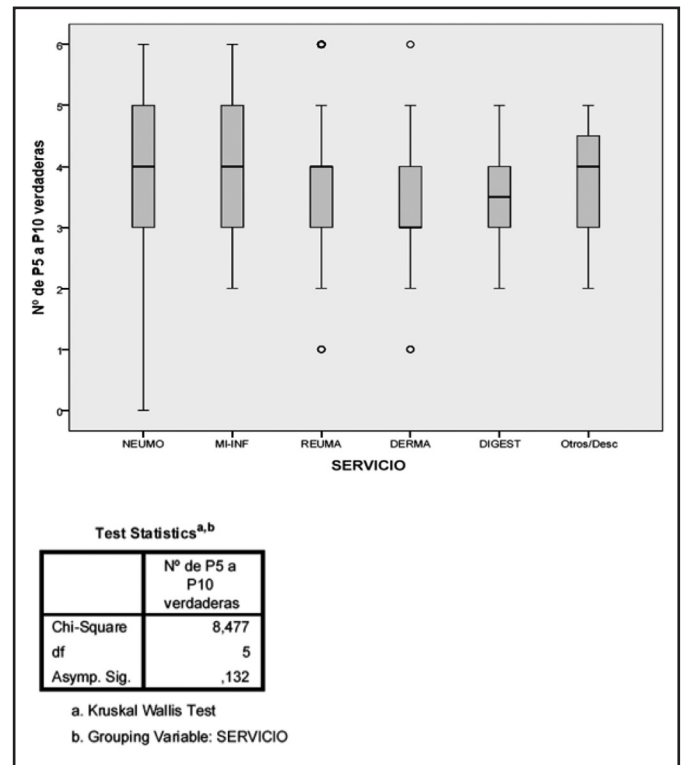
Tabla 1.

Pregunta 1. ¿A qué especialidad pertenece? 1. Neumología. 2. Medicina interna / Infecciosas 3. Reumatología 4. Dermatología 5. Digestivo
Pregunta 2. ¿Realizan cribado de infección tuberculosa latente a los pacientes candidatos a terapias biológicas en su centro de trabajo? 1. Sí. 2. No. 3. No sé.
Pregunta 3. ¿Qué servicio/s en su hospital realiza/n el cribado de infección tuberculosa latente a los pacientes candidatos a terapias biológicas? 1. Neumología 2. Reumatología 3. Dermatología 4. Medicina Interna / Infecciosas 5. Digestivo
Pregunta 4. ¿Qué papel desempeña el servicio de Neumología de su hospital en el cribado de infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a terapias biológicas? 1. Ninguno. 2. Supervisor del proceso. 3. Consultor en caso de dudas. 4. Es el encargado de la realización completa del estudio. 5. Solo en caso de estudio de cribado positivo, se deriva al servicio de Neumología.
Pregunta 5. ¿A quién realiza el estudio de infección tuberculosa latente entre los pacientes candidatos a terapias biológicas? 1. Inicialmente no realizo el estudio de infección tuberculosa latente. 2. Solo realizo el estudio en pacientes con antecedentes de exposición previa a tuberculosis. 3. Solo realizo el estudio en pacientes que, una vez iniciada la terapia biológica, comienzan con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa. 4. Realizo el estudio de infección tuberculosa latente a todos los pacientes candidatos a terapias biológicas, siempre antes de iniciar el tratamiento. 5. Realizo el estudio de infección tuberculosa latente a todos los pacientes candidatos a terapias biológicas, pero no siempre antes de iniciar el tratamiento.
Pregunta 6. ¿Qué pruebas solicita para el cribado de infección tuberculosa latente? 1. Radiografía de tórax + Prueba de la tuberculina. 2. Radiografía de tórax + IGRA. 3. Radiografía de tórax + Prueba de la tuberculina + IGRA. 4. Radiografía de tórax + Prueba de la tuberculina ó IGRA indistintamente. 5. Radiografía de tórax + Prueba de la tuberculina, si es negativo, pido IGRA.
Pregunta 7. En el caso de que la prueba de la tuberculina sea negativa, ¿qué actitud toma a continuación? 1. No hay que hacer nada más, se podría iniciar el tratamiento con terapias biológicas. 2. Repetir la prueba de la tuberculina en 2 semanas por el efecto Booster. 3. Solicitar un IGRA antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas. 4. Iniciaría el tratamiento con terapias biológicas, pero haría seguimiento con pruebas de la tuberculina anuales mientras esté con el tratamiento. 5. Solo si se trata de un paciente inmunodeprimido o que ha recibido corticoides recientemente, solicitaría un IGRA antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas.
Pregunta 8. En caso de que la prueba de la tuberculina sea positiva, ¿qué actitud toma a continuación? 1. Repetirlo en dos semanas, por si se tratara de un falso positivo. 2. Solicitar un IGRA, para confirmar el resultado. 3. Iniciaría quimioprofilaxis durante mínimo 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas, tras descartar enfermedad tuberculosa activa. 4. Iniciaría quimioprofilaxis y tratamiento con terapias biológicas, tras descartar enfermedad tuberculosa activa. 5. Iniciaría quimioprofilaxis durante mínimo 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas, tras descartar enfermedad tuberculosa activa.
Pregunta 9. ¿Hay algún caso en el que iniciaría quimioprofilaxis en un paciente candidato a terapias biológicas, con prueba de la tuberculina e IGRA negativos? 1. No, no hay indicación. 2. Sí, en pacientes inmunodeprimidos o que han recibido recientemente corticoides. 3. Sí, si hay evidencia de enfermedad tuberculosa no tratada en la radiografía de tórax. 4. Sí, si hay constancia epidemiológica de exposición reciente a TB. 5. Sí, si se cumplen cualquiera de las dos opciones previas.
Pregunta 10. En caso de pautar quimioprofilaxis, ¿qué pauta suele emplear más frecuentemente? Escriba en comentarios la duración del tratamiento. 1. Isoniacida sola. 2. Isoniacida con Rifapentina. 3. Rifampicina sola. 4. Isoniacida con Rifampicina. 5. Yo no pauto la quimioprofilaxis, en estos casos derivo al paciente.

respectivamente. Al contrario, las respuestas con menor grado de acierto fueron qué actitud tomar en caso de PT negativa y qué pruebas solicitar para realizar el cribado, con un 25 y 36% de acierto respectivamente.

El presente estudio pone de manifiesto, mediante una encuesta realizada en una amplia muestra de médicos especialistas relacionados con las terapias biológicas, un bajo grado de adherencia a las recomendaciones del Documento de consenso nacional sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Solo un 56% de los encuestados mostró una adherencia aceptable a las mismas. El 98% de los encuestados realizan el cribado de ITL en sus respectivos centros de trabajo, siendo esta la única variable que se asocia con una mayor adherencia al consenso. Se desconoce qué porcentaje de los encuestados realiza en primera persona el cribado o de qué forma participan en el proceso. La mayoría sigue de forma adecuada las indicaciones de a quién y cuándo realizar el cribado. Sin embargo, solo un 36% solicita las pruebas diagnósticas adecuadas, no incluyendo la determinación de IGRA en su práctica habitual. Cuándo iniciar la quimioprofilaxis y qué pautas emplear fueron las preguntas con mayor porcentaje de acierto. Aunque llama la atención que casi un 24% de los encuestados no iniciaría quimioprofilaxis con una PT positiva y cerca de un 20% no la indicaría en ningún caso con PT o IGRA negativos, a pesar de exposición reciente a ET y/o inmunosupresión. Esto podría reflejar una infrautilización de la determinación del IGRA en la práctica clínica diaria, tal vez por un escaso acceso a la misma en algunos centros, tal vez por desconocimiento. El hecho de que algunas sociedades médicas hagan recomendaciones diferentes a las del consenso nacional también puede haber

Figura. Adherencia a las recomendaciones (4 o más respuestas a las preguntas 5-10) en función de la especialidad médica.



influido. Probablemente, enfatizando en la implementación del algoritmo diagnóstico recomendado se podría llegar a reducir aún más la incidencia de ET observada desde que se inició el cribado sistemático de ITL.

MESA: Microbiología

Moderadores: **Teresa Tórtola.** *Unitat Salut Internacional-TB Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Eduardo Padilla. *Laboratori de Referència de Catalunya. El Prat de Llobregat.*

Evolución de la tuberculosis en la ciudad de Sevilla: características epidemiológicas e impacto de un programa interdisciplinar e interniveles (2010-2017)

Eduardo Briones¹, Verónica González², Rafael Luque², Juan F. Medina³

¹Unidad de Salud Pública Sevilla, Distrito Sevilla, SAS. ²UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. HHUU Virgen del Rocío.

³UGC Neumología y Cirugía Torácica HHUU Virgen del Rocío. Sevilla.

Correspondencia:

Eduardo Briones

E-mail: eduardobrionespb@gmail.com

Introducción

La incidencia de tuberculosis en la ciudad de Sevilla presentó una tendencia ascendente en el periodo 2010-2013, con tasas en el año 2013 casi el doble que el conjunto de Andalucía. Se realizó un análisis epidemiológico que mostraba una situación similar a la de otras ciudades europeas en cuanto a la acumulación de factores de riesgo y fragmentación en la asistencia sanitaria, con elevada variabilidad asistencial y dificultades en la coordinación con otras instituciones sociales, penitenciarias o de drogodependencias^{1,2}. Esto motivó la puesta en marcha de un proyecto de control de la enfermedad con el objetivo de canalizar todas las intervenciones en este campo, mejorar la calidad de la asistencia y los resultados del programa en la ciudad. Se constituyó una comisión de coordinación multidisciplinar e interniveles (CCTB-Se) en la que participan todos los servicios implicados de los Hospitales Virgen del Rocío, Virgen Macarena y de los Distritos de Atención Primaria correspondientes (Unidades de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Neumología y Cirugía Torácica, Atención Primaria de las zonas más afectadas y Unidad de Gestión de Salud Pública).

Objetivo

Analizar la evolución de la tuberculosis en la ciudad de Sevilla en el periodo 2010-2017 y el posible impacto de las medidas adoptadas.

Metodología

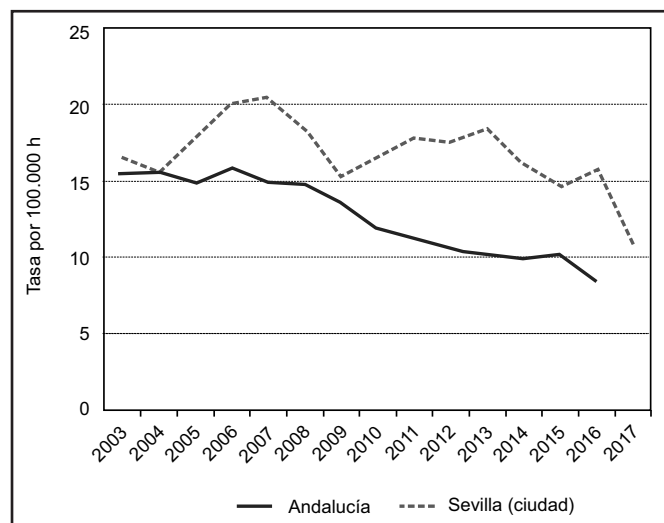
Para el análisis de los datos se ha utilizado la base de datos del proyecto que incluye la información recogida en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA), completada con los datos microbiológicos y de la historia clínica digital. Se elaboraron indicadores de seguimiento y de cumplimentación de datos para el control de calidad, basados en los definidos por el Ministerio de Sanidad. Se han realizado comparaciones entre los indicadores obtenidos para el periodo 2010-13 y 2014-17.

Tras la puesta en marcha de la comisión de coordinación se pusieron en marcha las siguientes líneas de trabajo:

- Elaboración de protocolos consensuados de coordinación asistencial y comunicación de incidencias (declaración de casos, derivación de pacientes a unidades clínicas, análisis de retrasos diagnósticos, pautas de tratamiento y seguimiento, etc.). Revisión conjunta de casos de especial complejidad y consenso sobre criterios asistenciales y preventivos.
- Refuerzo del sistema de vigilancia: búsqueda activa de casos, sistematización de la recogida de datos, realización de informes periódicos y retroalimentación a los profesionales.
- Acuerdos de colaboración con las instituciones del entorno como Ayuntamiento, servicios sociales, ONGs, centros de acogida de personas sin hogar y de drogodependencias, centros penitenciarios, etc.

- Incorporación de la función de enfermería de salud pública en el programa con actuaciones específicas como: elaboración de planes de adherencia al tratamiento, coordinación con enfermeras gestoras de casos y de familia en los centros de salud, estandarización de prueba tuberculina y controles de calidad, coordinación de recursos socio-sanitarios (seguimiento activo y estudio de contactos).
- Se inició el análisis genotípico³ sistemático de todos los aislados de *M. tuberculosis*, estudiando de forma retrospectiva los aislamientos de los años 2005, 2016 y prospectivamente 2017 y 2018 para identificar las cepas circulantes, su linaje⁴ y permitir el diseño de un panel de VNRT-MIRUS abreviado de aplicación rápida y preliminar de la identificación clonal.

Figura 1. Tasa de incidencia de tuberculosis en Sevilla (2003-2017).



Resultados

Entre los años 2010 y 2013 se produjo un aumento de la incidencia de tuberculosis en Sevilla, pasando de 15,2 a 19,2 casos por 100.000 habitantes, a diferencia de la tendencia general descendente en Andalucía y España. A partir del año 2014 se ha producido un descenso paulatino de la incidencia en Sevilla hasta unas tasas de 10,9 en 2017, más próximas a las de nuestro entorno (Figura 1). La incidencia media se redujo en un 20,7% entre ambos periodos, siendo mayor la reducción en los casos bacilíferos (33%) y en los casos infantiles (26,7%). El descenso se ha producido en todas las zonas de la ciudad, aunque se mantiene una incidencia elevada en las zonas con mayor vulnerabilidad social con tasas por encima de 50 casos por 100.000 habitantes. La proporción de casos en personas nacidas fuera de España se ha mantenido constante en torno al 20%.

Se consiguió aumentar los casos con estudio de contactos realizado de forma sistematizada del 75% hasta más el 95% de los casos pulmonares y al 99% en los bacilíferos. De igual forma se ha conseguido aumentar el porcentaje de pacientes que finalizan el tratamiento de forma correcta hasta el 96% en los casos diagnosticados en 2016.

Se han estudiado más de 300 cepas de *M. tuberculosis* aisladas desde el año 2015. Con el empleo de las técnicas moleculares para el genotipado y linaje se han caracterizado las cepas obteniéndose un registro de las cepas circulantes. Del mismo modo se ha diseñado un panel de 6 VNRT-MIRUS abreviado de aplicación rápida y preliminar que permite la identificación precoz de brotes y agrupaciones de casos que podrían pasar inadvertidos en la primera fase del estudio epidemiológico.

Conclusiones

El programa de tuberculosis de la ciudad de Sevilla está consiguiendo resultados positivos mediante el modelo de coordinación interniveles (CCTBSe), tanto en los indicadores asistenciales como preventivos. Las medidas adoptadas han conseguido optimizar los recursos, principalmente adaptando de los ya existentes. Es necesario profundizar en las líneas de trabajo, manteniendo las actuaciones en las zonas más afectadas, mediante la intervención precoz y la coordinación en el seguimiento de los casos y estudios de contactos.

Bibliografía

1. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011;9:127. doi: 10.1186/1741-7015-9-127.
2. de Vries G, Aldridge RW, Caylà JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, Abubakar I. The Tuberculosis in European Union Big Cities Working Group. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill.* 2014;19(9): pii=20726.
3. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rüsch-Gerdes S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4498-4510. doi:10.1128/JCM.01392-06.
4. Stucki D, Malla B, Hostettler S, Huna T, Feldmann J, et al. Two New Rapid SNP-Typing Methods for Classifying *Mycobacterium tuberculosis* Complex into the Main Phylogenetic Lineages. *PLoS ONE* 2012;7(7): e41253. doi:10.1371/journal.pone.0041253.

Eficacia del Xpert® MTB/RIF ultra en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

Fernando Alcaide

Servei de Microbiologia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Departament de Patologia i Terapèutica Experimental. Universitat de Barcelona. Fundació Unitat d'Investigació de Tuberculosi de Barcelona (FUITB). Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la SEIMC

Correspondencia:

Fernando Alcaide

E-mail: falcaide@bellvitgehospital.cat

La tuberculosis (TB) continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017 hubo en el mundo 10 millones de casos nuevos de TB activa y 1,6 millones fallecieron por esta enfermedad¹. Además se estimó que, en ese año, 558.000 personas tuvieron una TB resistente a la rifampicina y que el 82% de ellas desarrollaron una tuberculosis multirresistente (TB-MDR). El retraso diagnóstico, tanto el de enfermedad como el de la TB-MDR, es uno de los mayores obstáculos para su control a nivel mundial¹. La TB extrapulmonar representó el 15% de los casos notificados, siendo su frecuencia notablemente mayor en las personas con inmunodeficiencia¹.

El diagnóstico microbiológico de la TB se ha basado en la microscopía directa de la muestra (tinciones de Ziehl-Neelsen y/o Auramina-Rodamina) y en el cultivo. Aunque la método más rápido, sencillo y económico disponible es la baciloscopia, esta tiene poca sensibilidad y fundamentalmente en las muestras no respiratorias². Por otro lado, el cultivo de micobacterias, continúa siendo el método de referencia por su buena sensibilidad y permitir diversos estudios posteriores de sensibilidad y epidemiología, pero no deja de ser un método excesivamente lento que conlleva un importante retraso diagnóstico^{3,4}. Por ello se han desarrollado nuevos métodos moleculares para el diagnóstico de la TB a partir de las muestras clínicas y muy especialmente la PCR en tiempo real, donde la amplificación y detección del producto se realiza de forma simultánea, utilizando sondas marcadas con moléculas fluorescentes⁵. Uno de estos métodos es el sistema integrado Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, California, EE UU) que ha supuesto un enorme avance en este terreno. Este sistema permite detectar DNA de *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTUBC) y las mutaciones en el gen *rpoB* más frecuentemente relacionadas con la resistencia a la rifampicina, en las muestras clínicas, de forma muy rápida (2 horas) y con una gran sensibilidad y especificidad. El Xpert® MTB/RIF realiza la extracción del

DNA, amplificación e hibridación de forma automática en un solo cartucho de forma automática y sin apenas manipulación, evitando las posibles contaminaciones cruzadas. Este sistema molecular, aprobado por la OMS en 2010⁶, ha demostrado ser una herramienta útil para la detección de la tuberculosis pulmonar^{7,8}. Sin embargo, su sensibilidad para las muestras extrapulmonares sigue siendo un desafío debido a su baja carga bacilar⁹.

El nuevo Xpert® MTB / RIF Ultra de última generación recientemente desarrollado (GX-Ultra; Cepheid) pretende superar las limitaciones de su predecesor al aumentar la sensibilidad para la detección del DNA de MTUBC cuando hay pocos bacilos en la muestra clínica¹⁰. Este nuevo sistema de PCR en tiempo real difiere de su predecesor en varios aspectos: la cámara de reacción de PCR es más grande con una capacidad total de 50 µl en lugar de los 25 µl en el cartucho anterior, la incorporación de dos dianas multicopias más de DNA (secuencias de inserción IS1081 e IS6110) y la optimización de los parámetros de la PCR y ciclos térmicos. Los resultados se proporcionan automáticamente en 77 minutos si el material genético es amplificado o en 66 minutos si no lo hace. Los resultados semicuantitativos de sistema, clasifica la detección de DNA de MTUBC en *Alto*, *Medio*, *Bajo*, *Muy bajo*, y una nueva categoría denominada *Trazas* ("Trace"), y clasifica la resistencia a la rifampicina en *Detectada*, *No detectada* o *Indeterminada*.

El objetivo del presente estudio fue analizar la efectividad de Xpert MTB / RIF Ultra (GX-Ultra) para la detección del DNA de MTUBC en 108 muestras extrapulmonares con baciloscopia negativa que fueron positivas para el cultivo de MTUBC. Además, se analizaron 40 muestras de cultivo extrapulmonar negativo y 20 muestras con micobacterias no tuberculosas para evaluar la especificidad de este nuevo sistema. Todas las muestras se recolectaron entre mayo de 1999 y mayo de 2017. El GX-Ultra detectó el DNA de MTUBC en 82 muestras extrapulmonares que fueron positivas para el cultivo de MTUBC (sensibilidad del 75,9%;

IC del 95% de 66,6-83,4%). Sin embargo, el GX-Ultra fue negativo en todas las muestras clínicas que tuvieron cultivo negativo de MTUBC y en las que crecieron micobacterias no tuberculosas (100% de especificidad). Además, dos muestras (1,8%) presentaron mutaciones relacionadas con la resistencia a la rifampicina. La mayor sensibilidad se obtuvo en muestras de ganglios linfáticos (94,1%) y líquidos no estériles (93,7%), seguidos de muestras de tejido (86,6%), material de heces (80%), aspirados de abscesos (64,7%) y líquidos estériles (60,5%). Los líquidos pleurales, una de las muestras de menor rendimiento en la detección de DNA de MTUBC, fueron GX-Ultra positivos en 10 de los 21 casos (47,6%). En resumen, el GX-Ultra mostró una excelente especificidad y alta sensibilidad en las muestras paucibacilares, lo que la convierte en una herramienta útil para el diagnóstico rápido de la tuberculosis extrapulmonar.

Bibliografía

- World Health Organization. 2018. Global tuberculosis report 2018. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Lemaître N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan Real-Time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1772-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02157-10>.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>.
- Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633-43.
- Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and anti-tuberculous drug resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:34-40. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70016-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70016-7).
- World Health Organization. 2011. Automated Real-Time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. 2011. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>.
- Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010;48:229-37. <https://doi.org/10.1128/JCM.01463-09>.
- Moure R, Martín R, Alcaide F. Effectiveness of an integrated Real-Time PCR method for detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in smear-negative extrapulmonary samples in an area of low tuberculosis prevalence. *J Clin Microbiol*. 2011;50: 513-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.06467-11>.
- World Health Organization. 2017. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Complementariedad entre la epidemiología genómica y la epidemiología convencional: ejemplos de su aplicación práctica en Castellón

Iñaki Comas¹, Irving Cancino-Muñoz^{1,2}, Maria Àngels Romeu-García³, Alberto Arnedo-Pena³, Juan B. Bellido-Blasco^{3,4}

¹Unidad de Genómica de la Tuberculosis, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), Calle Jaime Roig 11, 46010, Valencia. ²FISABIO Salud Pública, Generalitat Valenciana, Avenida de Catalunya 21, 46010, Valencia. ³Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat Univesal. Generalitat Valenciana. ⁴CIBERESP.

Correspondencia:

Iñaki Comas

E-mail: icomas@ibv.csic.es

La epidemiología molecular de la tuberculosis ha jugado en el pasado un papel importante para poder entender diferentes aspectos de la enfermedad (Kato-Maeda et al. 2011). Al principio de los noventa reveló que la transmisión reciente jugaba un

papel muy importante en la incidencia de la enfermedad (Small et al. 1994). Más tarde el uso del genotipado identificó cepas multidrogorresistentes transmitiéndose en diferentes partes del mundo (Borrell and Gagneux 2009). En general, el uso de

diferentes marcadores moleculares han estimado el alcance de la transmisión reciente e identificado grupos y factores de riesgo asociados a transmisión.

Sin embargo, un aspecto común a los diferentes marcadores utilizados (RFLP y/o MIRU-VNTR) es que identificaban un gran número de casos de transmisión reciente que no tenían ningún vínculo epidemiológico (Comas and Gardy 2018). Esta incongruencia entre la epidemiología de contactos y la molecular es uno de los factores que ha llevado a que en un gran número de países no se considere coste-efectivo hacer una vigilancia poblacional con técnicas moleculares. A este bajo coste efectividad también han contribuido otros factores importantes como el hecho de que la epidemiología molecular no se ha podido usar todavía como una herramienta de intervención en tiempo real o en tiempo suficiente. Debido a que depende de un cultivo positivo, siempre se necesita mínimo entre cuatro y seis semanas para tener un resultado que pueda obtenerse y compararse. Como resultado el impacto de la epidemiología molecular en la investigación epidemiológica en marcha es siempre bajo.

Sin embargo estas limitaciones están cambiando con el uso del genoma completo como marcador epidemiológico (Comas 2017). A diferencia de marcadores anteriores, en este caso se usa casi el 100% de las 4,44 millones de bases del genoma de la bacteria. Esto hace que el nivel de resolución que tiene el genoma como marcador sea mucho mayor del que tenían el RFLP y el MIRU-VNTR. Por ejemplo, con el uso del genoma se ha demostrado que parte de las incongruencias entre la epidemiología de contactos y la molecular se debían a que el MIRU-VNTR sobreestima el porcentaje de transmisión (Comas and Gardy 2018).

En comparación los genomas muestran una mayor congruencia con las investigaciones epidemiológicas. También muy importante, nos permiten estimar mucho mejor el porcentaje de transmisión al igual que delimitar los grupos de transmisión. En la Comunidad Valenciana se está aplicando secuenciación genómica a todos los aislados de los últimos años. Actualmente vamos por el cuarto año de proyecto pero ya tenemos datos sobre algunos de los aspectos relevantes de la transmisión de la enfermedad. Por ejemplo usando un máximo de cinco mutaciones de distancia el porcentaje de transmisión reciente es de alrededor de un 30%, aumentando a un 35% en el caso de doce mutaciones de distancia. De ese 30% alrededor de un 15% había sido identificado como contacto por la Dirección General de Salud Pública. Este dato indica que existe por una parte una contribución importante de la transmisión al número de casos de tuberculosis que vemos todos los años en la Comunidad Valenciana.

La estrecha colaboración entre la Unidad de Genómica de FISABIO/IBV-CSIC y Salud Pública de Castellón nos permite

mostrar las ventajas y los retos que tiene la integración de la información genómica en diferentes escenarios de investigación epidemiológica. En dos Departamentos de Salud de Castellón (480.000 h) hemos intentado aplicar los resultados de genómica en la Vigilancia Epidemiológica local. Presentamos aquí tres ejemplos: (a) El primer ejemplo es de 'confirmación retrospectiva de un brote conocido'. Ocurrió en una residencia de ancianos donde hubo 4 casos de TB; aquí la concordancia entre epidemiología convencional y genómica fue evidente. (b) El segundo ejemplo es de 'exclusión durante un brote, prospectivo'. Ocurrió en un colegio privado que acogía alumnos de 3 a 17 años (> 1400 alumnos) donde en dos meses se diagnosticaron 4 contagios: 2 casos de TB y 2 conversiones tuberculínicas, en un aula de infantil-3 años con 20 alumnos. A los tres meses fue diagnosticado un nuevo caso de TB, un alumno del grupo de los más mayores (17 años) que -atención- no tenía ninguna vinculación directa con los niños pequeños. La tensión epidémica en el colectivo era notable, y se planteó serio problema de epidemiología de campo. El análisis de genómica desvinculó este último caso del brote en el aula de infantil y lo asoció con otro cluster de 5 casos entre adultos de la ciudad. (c) El tercer ejemplo es de lo que podemos llamar 'ampliación plausible de un brote y alerta'. Ocurrió entre la población de personas sin techo extranjera que malvive en los asentamientos periurbanos y albergues sociales de la ciudad. De inicio había 2 casos con vínculo bien establecido por la epidemiología convencional; a ellos la genómica vino a sumarles 2 más, que presentaban un perfil sociodemográfico muy similar. Estos 4 casos alcanzaron la cifra de 7 ingresos por TB contando episodios iniciales y recaídas. Cabe subrayar la dificultad para trazar la cadena de transmisión más que posible en esta población.

Finalmente, en este contexto, hay que contemplar también los aspectos éticos y de confidencialidad en la investigación de cadenas de transmisión.

Bibliografía recomendada

- Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009;13:1456-66.
- Comas I. Genomic epidemiology of tuberculosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1019:79-93. doi: 10.1007/978-3-319-64371-7_4
- Comas I, Gardy JL. TB Transmission: Closing the Gaps. *EBioMedicine.* 2018;34:4-5.
- Kato-Maeda M, Metcalfe JZ, Flores L. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*: Application in epidemiologic studies. *Future Microbiol.* 2011;6:203-16.
- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *N Engl J Med.* 1994;330:1703-1709. doi: 10.1002/anie.200501327

MESA: Estudios en curso

Moderadores: **Andrés Marco.** *Programa VIH /sida y hepatitis víricas. EAPP Model. ICS. Barcelona.*

Joan P. Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Serveis Clínics. Barcelona.*

Revisión sobre el retraso diagnóstico en TB

Teresa Rodrigo

Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR

Correspondencia:

Teresa Rodrigo

E-mail: pii_tb_teresa_rodrigo@separ.es

Introducción

Según el informe anual de la Organización Mundial de la Salud (WHO) 2017, la tuberculosis (TB) es la causa principal de muerte debida a un único agente infeccioso incluso por encima de las causadas por el VIH/SIDA. En 2016, se estima que 10.4 millones de personas padecieron TB en el mundo y, además, alrededor de 600.000 casos fueron resistentes a rifampicina (RR-TB) y de ellos 490.000 eran multirresistentes (MDR-TB)¹.

Es la misma WHO quien basa las estrategias de control de la enfermedad en 4 pilares básicos:

1. Diagnóstico precoz que incluya test de sensibilidad a drogas y screening de estudio de contactos en especial en los de alto riesgo.
2. Tratar todos los casos de TB, incluyendo los resistentes.
3. Gestión de la TB/VIH y otras comorbilidades.
4. Tratamiento preventivo en personas de alto riesgo y vacunación contra la TB

El retraso diagnóstico en una enfermedad como la TB tiene importantes consecuencias clínicas² (diagnóstico de la enfermedad en estado clínico más avanzado con mayor probabilidad de secuelas y/ o muerte) y epidemiológicas^{3,4} (aumento del riesgo de transmisión).

En el diagnóstico de un caso de TB forman parte distintos implicados: el paciente, que debe acudir a solicitar ayuda médica; el médico, que debe sospechar la enfermedad; las técnicas de diagnóstico por imagen; las técnicas de laboratorio y los responsables sanitarios que deben aportar los medios necesarios⁵.

En base a las recomendaciones de la WHO y las consecuencias que el retraso diagnóstico tiene para el control de la enfermedad se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre este tema, con el objetivo de conocer cuál es la situación en España con respecto a otros países de baja incidencia.

Método

Se define como retraso diagnóstico el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento de la misma por parte del facultativo.

Tomando como referencia los resultados de un estudio sobre “Retraso Diagnóstico de la Tuberculosis en España” llevado a cabo por el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR en el que se obtuvo la mediana de días de retraso diagnóstico y los factores relacionados con el mismo tanto en el total de casos como en los casos bacilíferos, así como el retraso debido al paciente y el relacionado con el sistema de salud, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema.

Dicha revisión se realizó en los principales buscadores médicos internacionales con las palabras clave: *tuberculosis, retraso diagnóstico, diagnosis delay, late diagnosis, retraso diagnóstico en España, diagnosis delay in Spain y late diagnosis in Spain*, buscando las publicaciones científicas habidas en los años 2015 a 2018 sobre los temas relacionados con las palabras claves referidas.

Resultados

En el estudio referido la mediana de días de retraso diagnóstico en el total de casos (657) fue de 62 días y los factores relacionados con el mismo fueron: ser inmigrante, haber recibido la 1ª asistencia en médico de primaria o especialista de zona, no estar afectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, ser usuario de drogas, muestra diagnóstica de exudados o biopsia de tejidos y la localización pleural. En el 88% de los casos el retraso se debió al paciente y en el 12% de los casos fue causado por el Sistema Sanitario.

Cuando se estudió la mediana de días de retraso en el caso de pacientes bacilíferos (342), esta fue de 61 días diagnóstico y los factores relacionados con el mismo fueron: ser inmigrante, haber recibido la 1ª asistencia en atención primaria y ser usuario de drogas. En este caso, el 82,6% del retraso era debido al paciente y el 17,4% se debía al Sistema Sanitario.

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo, dio como resultados escaso número de estudios sobre el tema en España, todos

ellos anteriores a 2015, y algunos estudios interesantes en otros países que pueden servir de referencia comparativa a la situación actual hallada en el trabajo del PII TB.

Bibliografía

1. WHO Report (2017) World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva. En: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
2. Morales Conejo M, Guerra Vales JM, Moreno Cuerda VJ, Varona Arche JF, Hernando Polo S, Palenque Mataix E, *et al.* Tuberculosis en la autopsia. Estudio anátomo-clínico: análisis de 92 casos encontrados entre 2.180 autopsias. *Rev Clin Esp.* 2007;207(6):278-83.
3. Golub JE, Bur S, Cronin W A, Gange S, Baruch N, Comstock G. W, *et al.* Delayed tuberculosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):24-30.
4. Bran CM, Caylà JA, Domínguez A, Camps N, Godoy P, Orcau A, *et al.* Grupo de estudio de los Brotes de Tuberculosis de Cataluña. Study of tuberculosis outbreaks reported in Catalonia, 1998-2002. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(6):206-6.
5. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvao ML, *et al.* Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(4):146-52.

Spatiotemporal epidemiology in TB control

Carla Nunes

NOVA National School of Public Health and Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa.

Correspondencia:

Carla Nunes

E-mail: CNunes@ensp.unl.pt

This presentation is about Spatiotemporal Epidemiology in TB control. Some theoretical concepts will be presented, namely spatiotemporal epidemiology, spatial dependence, semivariogram, spatiotemporal clusters analyses and spatial regressions. After that, based on five published studies, the usefulness of these concepts will be demonstrated. Goals and methods of these papers are briefly reproduced here:

1. Nunes C. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. *International Journal of Health Geographics.* 2007;6:30.

The purpose of this study is to determine if there are spatiotemporal tuberculosis incidence clusters in continental Portugal. In methodological terms, the spatial scan statistic, used to identify spatiotemporal clusters, was improved by including two new approaches: definition of window sizes in the cluster scanning processes considering empirical mean spatial semivariograms and an independent and posterior validation of identified clusters (based on geostatistical simulations).

2. Couceiro L, Santana P, e Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. Volume 15, Number 9, 2011.

The aim of this study was to estimate the occurrence of pulmonary TB (PTB) to identify potential risk factors and to define high-risk areas in Portugal (2004–2006). The relevance of the common risk factors identified was evaluated at the national and local levels. Considering local public health at the municipality level, the main objective of this study was the support of local interventions, identifying local high-risk areas and the corresponding local risk factors. A complex statistical methodology based on correlation analysis, spatial clustering, risk maps and multivariate regression models was developed.

3. Areias C, Briz T, Nunes C. Pulmonary tuberculosis space-time clustering and spatial variation in temporal trends in Portugal, from 2000 to 2010. An updated analysis. *Epidemiology and Infection Journal*. 2015;143:3211–9. We aimed to update knowledge on municipality-years pulmonary TB incidence clustering, identify areas with different time trends, and show the potential of combining complementary clustering methods in control of infectious diseases. Space–time clustering and spatial variation in temporal trends methods were applied.

4. Nunes C, Duarte R, Veiga AM, Taylor B. Who are the patients that default tuberculosis treatment? Space Matters!" *Epidemiology and Infection Journal*. 2017;145:1130–4. doi:10.1017/S09502688160033

The goals of this article are: (i) to understand how individual characteristics affect the likelihood of patients defaulting their pulmonary tuberculosis (PTB) treatment regimens; (ii) to quantify the predictive capacity of these risk factors; and (iii) to quantify and map spatial variation in the risk of defaulting. We used logistic regression models and generalized additive models with a spatial component to determine the odds of default across continental Portugal.

5. Nunes C, Taylor B. Modelling the Time to Detection of Urban Tuberculosis in two big cities in Portugal: a Spatial Survival Analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(9):1219–25.

OBJECTIVE: To examine delays in tuberculosis (TB) diagnosis using a spatial component in two high incidence cities, Lisbon and Oporto, in Portugal, a low-incidence country. DESIGN: A retrospective nationwide study was conducted based on official TB data between 2010 and 2013 to analyse diagnostic delays at the lowest administrative level (freguesias) using spatial survival analyses, taking into account individual level covariates.

Incidencia de tuberculosis en contactos con infección tuberculosa latente

M. Martin-Sanchez, S. Bruguera, A. de Andrés, P. Simon, P. Gorrindo, M. Ros, E. Masdeu, JP. Millet, J. Caylà, À. Orcau

Agència de Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

Mario Martín

E-mail: martinsanchezmario@gmail.com

Introducción

Los contactos de casos con tuberculosis (TB) tienen un riesgo aumentado de infección tuberculosa latente (ITL) y de enfermedad tuberculosa respecto a la población general, especialmente los contactos de casos con TB pulmonar bacilífera (TBP-BK+)¹.

El riesgo en personas infectadas a lo largo de la vida se estima clásicamente en un 5-10% sin tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), siendo mayor en los dos primeros años tras la infección y decreciendo conforme pasa el tiempo². Estudios más recientes realizados en países con baja incidencia indican que el riesgo de TB activa a los 5 años de la infección

podría llegar a ser de un 9,5% o de incluso de un 15%, existiendo variabilidad en dicho porcentaje a nivel poblacional en estudios realizados en diferentes ámbitos^{2,3}.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de TB y sus factores de riesgo, en una cohorte de contactos infectados de casos con TBP-BK+ en Barcelona, ciudad con un sistema experimentado de vigilancia y control de la TB y un patrón epidemiológico de transición hacia la baja incidencia.

Métodos

Estudio de cohortes retrospectivo de contactos infectados y con una intensidad de contacto mínimo de una hora diaria de casos con TBP-BK+ que iniciaron tratamiento entre 2008 y 2014 detectados por el programa de vigilancia y control de la TB de Barcelona (PCTB).

Se realizó un estudio descriptivo de los contactos y un análisis de los valores perdidos para la variable indicación y cumplimiento del TITL (ICT), así mismo, se estudiaron los factores asociados a no cumplimiento.

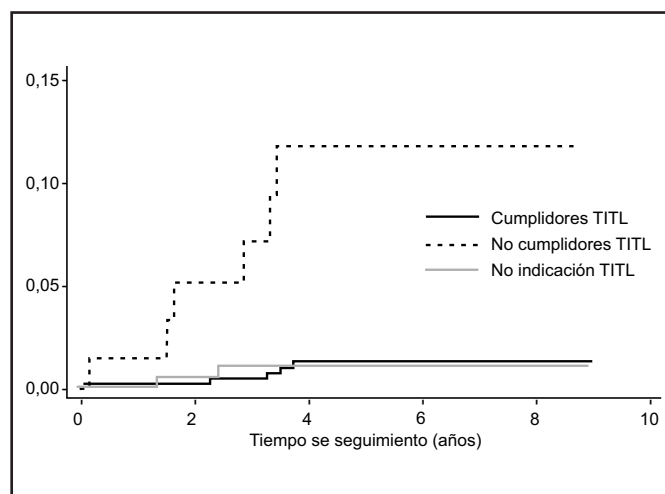
Los contactos se siguieron hasta que desarrollaron TB o el final de 2016. Se calculó la incidencia a los dos y cinco años por curvas de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox para determinar los factores de riesgo.

Resultados

Entre 2008 y 2014 se diagnosticaron 2637 casos de TB en Barcelona, de los cuales 697 tuvieron una TBP-BK+. 565 (81,1%) tuvieron un seguimiento completo de los contactos, teniendo como resultado al menos un contacto íntimo o frecuente. De estos casos, se estudiaron 3097 contactos de los cuales 81 (2,6%) fueron casos coprevalentes de TB y 977 (31,6%) resultaron infectados, siendo 92 de ellos infectados y conversores en la prueba de tuberculina o en IGRAs.

Se consiguió recuperar información del seguimiento de 953 (97,5% del total) contactos infectados que compusieron la cohorte de estudio. El 57,2% eran hombres, el 56,6% eran de un país de origen diferente a España y el 58,8% eran menores de 40 años. La mayoría eran contactos íntimos y de ámbito familiar. Respecto a la ICT, a 238 (25,0%) no se les indicó, en 125 (13,1%) no se contaba con información al respecto, cumplieron el TITL 518 (54,4%) y 72 (7,6%) no cumplieron. El cumplimiento del tratamiento fue del 87,6%. El tener un país de origen diferente a España se asoció al no cumplimiento (*Odds Ratio* Ajustada (ORa) 2,0; IC95%=1,0-3,7). Así mismo, el país de origen diferente a España (ORa 2,3; IC95%=1,3-3,8), el tener un ámbito de con-

Figura 1. Riesgo acumulado de tuberculosis en contactos cercanos de casos con tuberculosis pulmonar bacilífera estratificado por indicación y cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente. Barcelona 2008-2016.



Función de riesgo acumulado $H(t)$ estimada por Nelson-Alen. TITL: tratamiento de la infección tuberculosa latente

tacto comunitario (ORa 2,4; IC95%=1,4-4,1) y no ser conversor en la prueba de tuberculina o IGRA (ORa 5,4; IC95%=1,3-22,9) se asociaron a tener un valor perdido para la ICT.

La probabilidad de desarrollar TB a los 2 años fue del 0,7% (IC95%=0,3-1,6). En los contactos que cumplieron el TITL el riesgo fue del 0,2% (IC95%=0,1-1,4%) y del 0,5 (IC95%=0,1-3,4%) en aquellos sin indicación. Mientras que en no cumplidores fue del 5,0% (IC95%=1,6-14,7%). A los 5 años, la probabilidad de desarrollar TB fue del 1,8% (IC95%=1,1-3,1). En los contactos que cumplieron el TITL el riesgo fue del 1,2% (IC95%=0,5-2,9%) y del 1,0 (IC95%=0,3-4,0%) en aquellos sin indicación. Por otro lado, en no cumplidores fue del 11,2% (IC95%=5,1-23,3%) (Figura 1).

Se determinaron los factores de riesgo de TB siendo estadísticamente significativo el no cumplimiento del TITL (HR 9,6, IC95%=3,9-31,8) respecto a los cumplidores, y ofreciendo valores próximos a la significación ser mujer (HRa 3,0; IC95%=0,9-9,7) y proceder de otro país de origen (HRa 3,3; IC95%=0,9-11,8).

Conclusiones

Los contactos infectados de casos con TBP-BK+ presentan una incidencia muy elevada de TB, lo que les convierte en un grupo de alto riesgo. Especialmente en aquellos con indicación de TITL que no cumplieron con el tratamiento indicado, al tener diez veces más riesgo de desarrollar TB que los que sí lo cumplieron.

Para conseguir una disminución en la incidencia de TB sería necesario conseguir una máxima cobertura del estudio de

contactos y desarrollar estrategias que permitan aumentar la adherencia al TITL.

Bibliografía

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140-56.
2. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044-52.
3. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection...15%?. *Chest*. 2016;149(2):516-25.
4. Lee M-R, Ho C-M, Lee C-H, et al. Tuberculosis contact investigation in an intermediate burden setting: implications from a large tuberculosis contact cohort in Taiwan. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1-4.

Individualización del periodo de aislamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar

María Ramírez

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:

María Ramírez

E-mail: ferchita@gmail.com

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad contagiosa de transmisión aérea. Tras el inicio del tratamiento, la contagiosidad se mantiene vigente durante un periodo de unas semanas pero, a pesar de que las guías aconsejan una cuarentena de entre 2 a 3 semanas, cerca del 50% de los pacientes siguen mostrando una baciloscopia o un cultivo de esputo positivo tras un mes de tratamiento^{1,2}. En definitiva, hasta la fecha no disponemos de un método fiable para estimar la duración del periodo de contagiosidad para cada caso concreto sin podernos aventurar a recomendar un periodo de aislamiento determinado sin el riesgo de prolongar o reducir en exceso la duración del mismo.

A fin de dar respuesta a este interrogante, hemos puesto en marcha un estudio con el objetivo de evaluar un conjunto amplio de variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, microbiológicas y radiológicas, determinadas bien en el momento del diagnóstico o bien tras cuatro y ocho semanas de tratamiento, potencialmente asociadas al periodo de contagio del paciente, tomando como referencia la positividad o negatividad del cultivo de esputo tras estos intervalos. La finalidad última del estudio será intentar predecir, para cada paciente, el periodo de aislamiento que deberíamos recomendarle.

Se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico en el que se analizarán todos los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia y cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosticados entre los años 2010 a 2017 en tres centros catalanes: el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, el Hospital Universitario de Bellvitge, y la Unidad de Tuberculosis del hospital de la Vall d'Hebron. Al finalizar el estudio prevemos la inclusión de 300 pacientes que cumplan con las características descritas, obteniendo los datos de las historias clínicas informatizadas de los pacientes, previo consentimiento.

Resultados obtenidos hasta el momento

Hasta la fecha se ha revisado la información clínica de un total de 524 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, de los cuales se han incluido 229 (43,7%) que muestran la baciloscopia de esputo inicial positiva y el cultivo posterior positivo para *M. tuberculosis*. Tras el primer mes de tratamiento 94 pacientes (40,9%) presentaron cultivo positivo y tras el se-

gundo mes encontramos 32 pacientes (14,7%) con positividad persistente.

La media de edad de la población fue de 4,8 años (± 16) con un predominio de varones (66%) y en su mayoría provenientes de Europa occidental. 18 pacientes presentaban algún tipo de inmunosupresión, 22 pacientes (9,6%) tenían diagnóstico de EPOC y 22 (9,6%) diabetes *mellitus*. Más de la mitad de los pacientes eran fumadores (54,3%) y un 21,3% bebedores de riesgo.

A continuación se describen asociaciones estadísticamente significativas para la presencia de cultivo positivo tras 4 semanas de tratamiento: fumadores (p 0,003), bebedores (p 0,070), la presencia en la visita de inicio de (p 0,026) y pérdida de peso (p 0,006). También se han encontrado estadísticamente significativas algunas alteraciones analíticas como la leucocitosis (>11000) con una p 0,021, la neutrofilia (>7500) con una p 0,000 y valores de proteína C reactiva de >100 mg/L (p 0,007). No se han detectado asociaciones significativas para el sexo, VIH, EPOC, DM, presentación clínica con tos, expectoración, dolor torácico y hemoptisis. Tampoco con otras alteraciones analíticas como la linfopenia.

En cuanto a la persistencia del cultivo positivo a las 8 semanas de iniciado el tratamiento existe asociación estadística con las siguientes variables: bebedores (p 0,039), en la visita de inicio la presencia de fiebre (p 0,032), expectoración (p 0,063) y linfopenia de <1500 con una p 0,006. En la visita control tras 4 semanas de tratamiento encontramos las siguientes asociaciones significativas con un cultivo positivo al segundo mes: expectoración (p 0,000), dolor torácico (p 0,011) y linfopenia con una p 0,05. En el primer mes 33 de 187 pacientes con baciloscopia positiva en el primer mes presentaban cultivo positivo en el segundo mes (p 0,006) y 28 de 64 pacientes con cultivo positivo en el primer

mes también persistían con dicha positividad al segundo mes (p 0,000). No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con el resto de variables estudiadas, mencionadas anteriormente.

Estos resultados preliminares sugieren que existen diferencias significativas entre los pacientes que se mantienen contagiosos al cabo de 4 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento y los restantes casos. En concreto, podemos inferir que los pacientes que son bebedores y/o fumadores, y que durante el debut clínico presentan fiebre, pérdida de peso, leucocitosis, neutrofilia y/o PCR > 100 mg/L tienen mayores probabilidades de seguir siendo contagiosos a las 4 semanas. Así mismo, para los pacientes que son bebedores y que en el momento del diagnóstico presentan fiebre, expectoración y/o linfopenia, que a las 4 semanas presentan expectoración, dolor torácico y/o linfopenia, la probabilidad de seguir siendo contagiosos es significativamente más elevada. La persistencia de positividad de la baciloscopia o el cultivo a las 4 semanas también se asocia a su positividad a las 8 semanas.

En este momento estamos pendientes de incluir en el estudio determinadas variables microbiológicas o radiológicas que en estudios previos se habían relacionado, de forma aislada, con una mayor duración del periodo de contagiosidad.

Bibliografía recomendada

1. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 May 5. Home Isolation to Prevent Tuberculosis Transmission: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa (ON); 2014.
2. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Kuaban C. Non-conversion of sputum culture among patients with smear positive pulmonary tuberculosis in Cameroon: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. England; 2014;14:138.

MESA: Aspectos sociales, sociológicos y antropológicos

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

José J. Antón. *Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Valencia.*

Perfil social de los pacientes atendidos, intervenciones realizadas y coordinación desde Serveis Clínics

Núria Suárez, Tatiana García

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Núria Suárez

E-mail: treballsocial@serviciosclinicos.com

Serveis Clínics, inició su actividad en el año 1993, hace ahora 25 años, para abordar los casos de tuberculosis (TB) complicada, las multiresistencias y garantizar el cumplimiento del tratamiento. Somos un centro de referencia para pacientes con cualquier tipo de tuberculosis en Cataluña. Para dar cobertura al tratamiento de forma supervisada fuera de la clínica, en el año 1995 se creó el Equipo de Tratamiento de Observación Directa Ambulatoria (E.T.O.D.A.) que cubre las regiones de Barcelona y Lleida ciudad, Costa de Ponent y Nord Maresme. Desde el año 2000 al 31 de agosto de 2018, se han tratado 1520 casos de TB en la clínica y 2821 casos en el E.T.O.D.A. Durante el año 2017 han sido 118 casos en la Clínica y 268 pacientes en el E.T.O.D.A.

La clínica cuenta con un equipo multidisciplinar y la conforman una sección sanitaria y otra administrativa. Nuestra atención sanitaria es presencial 24 horas al día, todos los días del año. La sección sanitaria consta de médicos, enfermeras, auxiliares, un fisioterapeuta, una farmacéutica y una trabajadora social. Por otro lado, la sección administrativa y logística se encarga de todas las funciones no médicas (administración, admisión, limpieza, catering, costura, mantenimiento y lavandería). El E.T.O.D.A. está compuesto por una trabajadora social que hace de coordinadora, los terapeutas sanitarios y una trabajadora social. Los terapeutas acuden a diario a administrar el tratamiento al paciente en su domicilio o lugar pactado con el enfermo los 365 días del año si es preciso. En este servicio se inicia la observación y supervisión de la toma de medicación y seguimiento de tratamiento para aquellos pacientes no tributarios de ingreso hospitalario pero

que necesitan un apoyo sanitario y social para conseguir una completa adherencia al tratamiento.

El perfil social de los pacientes

Muchos de los pacientes que atendemos desde Serveis Clínics tanto en la Clínica como en el E.T.O.D.A. suelen tener un conjunto de rasgos comunes. Viven situaciones similares que supone un riesgo de vulnerabilidad social. Identificar estos factores a tiempo es fundamental para lograr una mejor atención de la persona.

- Extranjeros en situación irregular:
 - Tiempo que llevan en el país
 - Interacción con el entorno
 - Barrera idiomática
 - Situación ilegal (documentación, permisos de residencia, de trabajo...)
 - Barreras sociales que dificultan la integración y la autonomía de la persona.
 - Falta de medios y dependencia de servicios sociales.
- Desarraigo familiar
- Abuso de alcohol, uso de drogas, coinfección por el VIH, trastorno mental, prostitución... Tiempo en esta situación = "Cronicidad" que puede llevar a la exclusión social.
- Problemas de vivienda.
- Menores sin escolarización.
- Situaciones económicas precarias.

- Indigencia.
- Desnutrición por carencia medios económicos.

El Trabajo Social, “no hay medicación social”

Los pacientes que atendemos tienen en común a nivel médico, la tuberculosis. Sin embargo, a nivel social es difícil detectar cuando comienzan los síntomas sociales y las carencias que han llevado a necesitar recursos y ser usuarios de servicios sociales. Desde el área social trabajamos con muchos límites y falta de recursos sociales estructurales que hace que la expectativa que tenga el paciente al llegar a la clínica, no se ajuste a la realidad en cuanto a la resolución de todas sus circunstancias. Una de las visiones distorsionadas de cómo algunos pacientes entienden el trabajo social es que nos ven como salvadoras y respuesta real de un paciente “Mi vida la llevas tu”.

La figura de la trabajadora social en Serveis Clínic tiene como uno de sus principales objetivos potenciar habilidades y capacidades para que los pacientes sean sujetos activos y colaborativos. De esta manera intentamos optimizar los recursos sociales y empoderar al paciente realizando una buena utilización de los mismos. En este sentido, Serveis Clínic dispone de tres trabajadoras sociales (la trabajadora social de la Clínica, la Coordinadora y la trabajadora social de E.T.O.D.A.) pero cada profesional interviene como agente de cambio en la socialización del paciente (recepción, personal de limpieza, auxiliares de enfermería, ...) y su relación con el entorno inmediato. En este sentido, en Serveis Clínic es crucial el trabajo en equipo, por lo que es fundamental una coordinación interna constante. Así mismo, informamos sobre los diferentes procesos de intervención social. La cohesión del equipo significa un buen soporte y facilita la atención a los pacientes.

Desde el departamento de trabajo social ofrecemos una atención directa y continuada a los pacientes ingresados en la Clínica y en E.T.O.D.A. Realizamos una valoración de la situación del paciente y elaboramos un Plan de Trabajo Individualizado (PTI) para cada paciente. Para realizar el PTI creamos estrategias y utilizamos técnicas de intervención con cada uno atendiendo a su realidad cultural y a su procedencia potenciando sus capacidades y sus recursos. Tras informar y asesorar al paciente y a la familia sobre los diferentes recursos les damos apoyo, acompañamientos puntuales y orientación en la gestión de trámites.

Desde esta área es de gran importancia la fluidez en la coordinación con los recursos y servicios externos.

Trabajo en coordinación

Una de las claves del éxito del abordaje de este tipo de pacientes es trabajar desde una perspectiva de atención integral del paciente. Para ello es fundamental el contacto y la coordinación continua con los actores clave de los centros hospitalarios y servicios sociales y sanitarios de procedencia. En el caso de pacientes del E.T.O.D.A., se realizan reuniones periódicas con los centros hospitalarios y servicios sanitarios que atienden pacientes afectados de tuberculosis. En estas reuniones se estudia el seguimiento de los casos, se intercambian experiencias, se informa de las actuaciones y actividades respectivas y se procura la mejora de la coordinación.

Otro aspecto fundamental es la buena coordinación, tanto desde la clínica como desde el E.T.O.D.A., con los diferentes recursos sociales disponibles. También es importante para poder abordar los aspectos médicos y sociales, el trabajo en Coordinación con los diferentes agentes del sistema sanitario: gestoras de Casos de las Unidades clínicas de TB, enfermeras de Salud Pública, las Unidades de Vigilancia Epidemiológica, la Agencia de Salud Pública de Barcelona y Catalunya (Programa de Tuberculosis y Agentes de Salud (acompañamientos, mediación, traducción, soporte emocional a pacientes...))

Garantizar una buena coordinación con las diferentes entidades con las que habitualmente trabajamos es también esencial para abordar las máximas necesidades posibles de los pacientes. Muchas de ellas suponen un continuum para los casos una vez son dados de alta de la clínica. Podemos adaptarnos a trabajar con cualquier entidad pero con las que más colaboramos son las siguientes:

- *Fundació Putxet*: Entidad sin ánimo de lucro que se centra en acoger y atender a hombres jóvenes de 18 a 25 años en situación de exclusión social.
- *SIS (Servei d'inserció social)*: Es un servicio de l'Ajuntament de Barcelona destinado a la atención y el soporte de personas sin techo para mejorar las condiciones de vida de las personas que están en la calle.
- *Serveis Socials*: Estos centros ofrecen información, orientación y asesoramiento, y realizan diagnósticos que permiten acceder a las diversas prestaciones sociales tanto servicios sociales básicos como servicios sociales especializados.
- *SAIER (Servei d'Atenció a Immigrants, Emigrants i Refugiats)*: Es un servicio municipal especializado en movilidad internacional, que ofrece información y asesoría sobre inmigración, refugio, emigración y retorno voluntario a cualquier ciudadano y ciudadana que viva en Barcelona.

- *PROBENS*: Entidad sin ánimo de lucro que trabaja para la inserción de personas con dificultades sociales, a través de sus programas y servicios de intervención en diferentes ámbitos, principalmente asesoramiento jurídico.
- *Red de VIH*: Se trata de un servicio que ofrece una alternativa a personas con VIH/Sida y con problemas de exclusión social que necesitan estabilizar su situación de salud y/o para poder insertarse socialmente.
- *CAS*: Los Centros de atención y seguimiento a las drogodependencias están especializados en el tratamiento de las adicciones.
- *Xarxa de Persones en Vulnerabilitat Social*: Dispone del Servicio de Acogida residencial; Centros residenciales de atención integral donde se ofrece alojamiento, alimentación, higiene, atención social y sanitaria y del Servicio de Acogida diurna de personas sin techo.
- *Psiquiatria Transcultural*: Es un servicio de psiquiatria del Hospital de la Vall d'Hebron que ofrece atención especializada en salud mental a población en situación de diferencia cultural y/o riesgo de marginación social
- *Otras asociaciones*: Cáritas, Creu Roja, etc.

Reflexiones y conclusiones

El éxito de la curación del paciente, a parte de la toma de la medicación correcta para la TB, es gracias al trabajo en red con todos los agentes implicados en su atención, creando nuevas líneas de comunicación y facilitando la fluidez de las mismas. La agilidad en la comunicación y la buena predisposición garantiza que se logre el objetivo.

Es de máxima importancia que exista un mayor engranaje a nivel social de coordinación y seguimiento de las personas afectadas de tuberculosis (en situación de vulnerabilidad y riesgo de exclusión social) que en muchos casos van a seguir requiriendo de soporte y orientación una vez curados. Hay que caminar hacia el objetivo de llegar a tener una historia social compartida.

En una enfermedad como la tuberculosis, el enfoque social centrado en el individuo explorando y aprovechando los diferentes recursos disponibles para cada persona en coordinación con los diferentes actores, es crucial para contribuir a la buena adherencia al tratamiento de los pacientes.

Incidencias en el tratamiento de la tuberculosis. Acciones para mejorar la adherencia y el estudio de contactos

Neus Jové¹, Eva Masdeu², Silvia Bruguera^{2,4}, Juan Pau Millet^{2,4,5}, Francesca Sánchez¹, J.E Ospina², Angels Orcau^{2,4}, J.A Caylà^{3,4}

¹Unitat Clínica de Tuberculosis. Hospital del Mar, Barcelona. ²Servicio Epidemiología. Agencia de Salut Pública de Barcelona. ³Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosis. ⁴CIBER Epidemiologia y Salud Pública. ⁵Serveis Clínics.

Correspondencia:

Neus Jové

E-mail: NJove@parcdesalutmar.cat

Desde que existen fármacos activos contra *Mycobacterium tuberculosis*, la medida más eficaz para curar los casos y controlar la transmisión es el cumplimiento correcto del tratamiento antituberculoso. Dada la larga duración de los esquemas, la adherencia terapéutica es fundamental para conseguir los objetivos de control de la enfermedad. De hecho, como también se ha observado para otras infecciones crónicas transmisibles como la producida por el VIH, la no adherencia terapéutica tiene un coste humano, económico y social. Interrumpir el tratamiento reduce la eficacia y causa resistencias a los fármacos, incrementando así,

la morbilidad, la mortalidad y las infecciones más extensas. En estas enfermedades la mayor incidencia se observa en colectivos económica y socialmente desfavorecidos y se pueden crear situaciones de alta complejidad. Son una prioridad en el ámbito de la salud pública.

Diferentes factores como los socio-económicos, los relacionados con el equipo o sistema sanitario, los asociados a la enfermedad, al tratamiento y al individuo son aspectos que configuran el escenario del paciente. Son situaciones donde deben centrarse las intervenciones a fin de evitar la interrupción del proceso terapéutico.

El presente estudio se ha llevado a cabo entre septiembre 2013 a agosto 2016 en la Unidad Clínica de Tuberculosis (UCTB) del Hospital del Mar, hospital de referencia para los distritos de I y 10 de la ciudad de Barcelona donde la presión migratoria desde países de alta endemia tuberculosa es alta. Esta unidad consta de tres especialidades médicas referentes, una enfermera gestora de casos y una administrativa. El trabajo diario es conjunto coordinado con el Programa de TB de Barcelona donde se integran enfermeras de salud pública, agentes comunitarios de

salud (ACS), equipos de tratamiento directamente observado (TDO) y un centro especializado para el ingreso de larga estancia de pacientes con TB.

El objetivo del estudio fue identificar aquellos escenarios que pueden amenazar la adherencia y describir actividades coordinadas desde el sistema sanitario que faciliten el cumplimiento terapéutico.

Se estudiaron 172 casos de los cuales, 107 (62,2%) fueron personas inmigrantes y 34 de estas, (78%) vivían en barrios con

Tabla 1. Comparación de variables relativas a incidencias entre casos de TB autóctonos e inmigrantes. Hospital del Mar, Barcelona, 2013-2016.

Variables	Categorías	AUTÓCTONOS (N=65) N (%)	INMIGRANTES (N=107) N (%)	TOTAL (N=172) N (%)	Valor p
Número de incidencias	Mediana	1 (0-2)	3 (2-4)	2 (1-4)	<0,001 [^]
Incidencias	Ninguna	19 (29,2)	2 (1,9)	21 (12,2)	
	Una o más	46 (70,8)	105 (98,1)	151 (87,8)	<0,001
Problemas con la medicación	Sí	30 (46,2)	44 (41,1)	74 (43,0)	
	No	35 (53,8)	63 (58,9)	98 (57,0)	0,518
Tipo de problemas con la medicación (N=74)	Efectos secundarios o intolerancia	16 (53,3)	23 (52,3)	39 (52,7)	
	Se prolonga el tratamiento	14 (46,7)	21 (47,7)	35 (47,3)	0,929
Empeoramiento comorbilidades	Sí	20 (30,8)	21 (19,6)	41 (23,8)	
	No	45 (69,2)	86 (80,4)	131 (76,2)	0,096
Falta a algún control	Sí	11 (16,9)	48 (44,9)	59 (34,3)	
	No	54 (83,1)	59 (55,1)	113 (65,7)	<0,001
Viaje	Sí	2 (3,1)	31 (29,0)	33 (19,2)	
	No	63 (96,9)	76 (71,0)	139 (80,8)	<0,001
Problemas comunicación	Sí	1 (1,5)	43 (40,2)	44 (25,60)	
	No	64 (98,5)	64 (59,8)	128 (74,4)	<0,001
Cambio de domicilio	Sí	6 (9,2)	19 (17,8)	25 (14,5)	
	No	59 (90,8)	88 (82,2)	147 (85,5)	0,124
Pérdida del trabajo	Sí	1 (1,5)	2 (1,9)	3 (1,7)	
	No	64 (98,5)	105 (98,1)	169 (98,3)	1*
Percepción y temor rechazo social [†]	Sí	15 (23,1)	14 (13,1)	29 (16,9)	
	No	50 (76,9)	93 (86,9)	143 (83,1)	0,090
Problemas vivienda	Sí	1 (1,5)	14 (13,1)	15 (8,70)	
	No	64 (98,5)	93 (86,9)	157 (91,3)	0,009
Tarjeta sanitaria	Sí	65 (100)	95 (88,8)	160 (93,00)	
	No	0 (0,0)	12 (11,2)	12 (7,0)	0,004*
Vienen los contactos	Sí	54 (83,1)	73 (68,2)	127 (73,80)	
	No	11 (16,9)	34 (31,8)	45 (26,2)	0,032

[^]Prueba de la mediana para muestras independientes

*Prueba exacta de Fisher

TDO: Tratamiento directamente observado

[†] Percepción de rechazo social+ no dice diagnóstico convivientes+no dice diagnóstico trabajo+ no acepta TDO.

rentas baja y mediana-baja. Trabajaban 81 pacientes (47,1%) del total. Se observaron 103 (59,9%) casos con algún factor de riesgo. La localización de la enfermedad fue pulmonar o mixta en 100 casos (58,1%). La forma pulmonar fue más frecuente en personas autóctonas. Se curaron 149 personas (86,6%) del total de pacientes.

Las personas inmigrantes eran más jóvenes, vivían en barrios con rentas más bajas y presentaban mayor porcentaje de paro. En autóctonos se observan más pacientes en condición de "pensionista".

Con respecto a las incidencias (sucesos) durante el tratamiento para la TB: En 151 casos (87,8%) se presentó alguna incidencias (mediana de 2): en 74 pacientes (43%) estaban relacionadas con la medicación y empeoraron las comorbilidades en 41 (23,8%) de ellos. Faltaron a alguna visita de control 59 (34,3%) casos, mientras que 33 personas (19,2%) viajaron fuera del país durante el tratamiento. Los problemas de comunicación se detectaron en 44 casos (25,6%). Cambiaron de domicilio 25 pacientes (14,5%) y de éstos, 19 (76%) presentaban TB pulmonar. El puesto de trabajo lo perdieron 3 casos (31,7%) y en 29 ocasiones (16,9%) se observaron acciones derivadas del miedo al rechazo social (no hablaron del diagnóstico a convivientes o al entorno laboral o no aceptaron TDO por miedo a la exclusión de los vecinos) y/o de percepción de discriminación del entorno.

Las personas inmigrantes tuvieron más incidencias durante el tratamiento: viajaron más, faltaron más a las visitas de control, tuvieron más problemas con la vivienda, un mayor porcentaje de dificultades de comunicación y vinieron los contactos de un menor número de casos. Ver tabla 1. Las actividades realizadas por el sistema sanitario para mantener la adherencia fueron en 82 casos (47,7%), la vinculación a un dispositivo de TDO. Se facilitaron informes extras* a 85 pacientes (49,4%). En 41 pacientes (23,8%) se programaron visitas extras**. Se solicitó el soporte de mediación cultural en las visitas hospitalarias en 27 casos (15,7%), mientras que los ACS intervinieron en 40 ocasiones (13,3%). En 112 casos (65,1%) la enfermera de salud pública y la gestora de casos de la UCTB realizaron llamadas de seguimiento y coordinación con los diferentes niveles asistenciales. El estudio de contactos se realizó en 79 casos (68,7%)

del total de TB pulmonar y en 36 casos (31,3%) del total de TB extrapulmonar.

En personas inmigrantes se observó que precisaban más informes extras, más llamadas telefónicas, más mediación cultural, más intervención de los ACS y vinculación a dispositivos de TDO.

Conclusiones

Durante el tratamiento de la TB, la mayoría de pacientes presentaron alguna incidencia: desde efectos secundarios al tratamiento y empeoramiento de las comorbilidades, hasta pérdida de empleo, pasando por la ausencia a algunos de los controles, problemas de comunicación, ausencias por viajes, cambios de domicilio o percepción de rechazo por parte del entorno social. Todos estos factores amenazan la adherencia al tratamiento de la tuberculosis.

Recomendaciones

- Seguimiento terapéutico adaptado al contexto y a la epidemiología local como asegurar canal de comunicación fluido, flexibilidad en el proceso de atención, respuesta rápida a la enfermedad y complicaciones del tratamiento, mensajes desestigmatizantes, centralización de la información del paciente en el sistema sanitario y realización de informes médicos, sociales y humanitarios.
- Trabajo coordinado con todos los actores del sistema sanitario público local a fin de curar la TB y disminuir la vulnerabilidad de la población.

Bibliografía

1. Salla Munro, Simon Lewin, Tanya Swart, Jimmy Volmink. A review of behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/ AIDS?. *BMC Public Health*. 2007;7:104. doi:10.1186/1471-2458-7-104.
2. Consorci Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària Barcelona. Barcelona, España: Consorci Sanitari de Barcelona, 2008.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ginebra: WHO 2003.

*Informe médico o social que no es un informe de alta.

**visita antes del período habitual de control.

Agentes comunitarios de salud, una estrategia efectiva en tuberculosis con poblaciones inmigrantes

Jesús Edison Ospina

Coordinador. Programa Agentes Comunitarios de Salud CEPS - Servicio de Epidemiología ASPB. Barcelona.

Correspondencia:

Jesús Edison Ospina

E-mail: jospina@aspb.es

En España las migraciones procedentes sobre todo de países de baja renta (PBR) han constituido un fenómeno socio-demográfico de gran relevancia. En enero de 2017 estaban empadronadas en todo el Estado 4.419.621 personas de origen extranjero. El incremento desde 1999 ha sido de más de tres millones de personas, pasando de un 1,8% a un 9,5% sobre la población total en enero de 2017¹. Los porcentajes han sido mayores en ciudades como Barcelona y Madrid, donde han llegado a alcanzar hasta un 16% y 17% respectivamente.

Este cambio sociodemográfico ha provocado un impacto importante en la endemia tuberculosa en la ciudad de Barcelona, profundizando el perfil epidemiológico de la enfermedad, asociado de forma directa a distocia social, pobreza, hacinamiento y duelo migratorio; lo que ha derivado en el desarrollo de medidas preventivas creativas y efectivas, que garanticen un control adecuado de la patología en poblaciones extranjeras².

En respuesta a este complejo proceso migratorio, el Programa de Prevención y control de la TB de Barcelona (PPCTB), inició desde enero de 2003 una estrategia de intervención en TB para poblaciones inmigrantes con agentes comunitarios de salud (ACS). En el contexto de algunos países europeos con importantes flujos migratorios, ya se venían implementado programas de intervención sanitaria para poblaciones extranjeras con mediadores en salud, cuyas acciones se circunscribían a intervenir básicamente en dos ámbitos: traducción e interpretación intercultural y resolución de conflictos en ámbito sanitario. El ACS es un modelo de intervención sanitaria y comunitaria más amplio que se implementó en respuesta no sólo a la complejidad del nuevo paisaje humano, sino teniendo en cuenta las necesidades que no sólo en salud tenían los pacientes de TB, necesidades asociadas a factores de su contexto social, cultural, emocional y económico.

Los ACS son personas procedentes de las mismas comunidades para las que actúan, están integrados dentro del equipo del PPCTB, reciben formación específica en aspectos relacionados con la TB (etiología, diagnóstico, tratamiento, transmisión, adherencia, resistencias, prevención y estudio de contactos), desarrollo de habilidades psicosociales, acompañamiento, búsqueda activa, recursos sociales y sanitarios de la administración pública y del tejido asociativo, *counselling*, soporte comunitario, dinámica de grupos, gestión en conflictos y aspectos transculturales sobre el proceso enfermedad-tratamiento. Actúan de forma coordinada con los diferentes actores sanitarios y desarrollan acciones orientadas a mejorar la adherencia a los tratamientos, el estudio de contactos, control de brotes y búsqueda activa en ámbito domiciliario, laboral o lúdico³. El conocimiento que poseen de la red de soporte social formal e informal, permite orientar y derivar al paciente y sus contactos a los servicios sociales de la administración o a entidades que les proporcionen soporte laboral, alimentario, en vivienda, trámites de regularización administrativa u otros.

EL ACS tiene como objetivo hacer de puente entre el Sistema Sanitario (SS) y la comunidad, contribuye a mejorar la difusión de la información, las iniciativas y recursos entre ambas partes y dinamiza acciones de promoción de la salud⁴. La estrategia interviene por tanto a nivel asistencial sanitario como comunitario, mediante funciones y técnicas para el trabajo de campo similares a las desarrolladas por promotores y agentes de salud en América Latina y África.. Estas técnicas están basadas en la interacción participativa de los sujetos y están enfocadas a contribuir en la mejora de la salud de las poblaciones en las que se interviene.

La figura del ACS guarda algunas similitudes con otras figuras relacionadas con la traducción, la interpretación cultural o la mediación, sin embargo una ACS no es un mediador ni un

traductor, tampoco es un intérprete, más bien estos son algunos de los roles y tareas que desarrolla como parte de muchas otras acciones, que van desde la búsqueda activa y comunitaria, el acompañamiento intra y extra sanitario, la asesoría para el trámite de la tarjeta sanitaria individual, hasta la derivación a entidades de soporte social de la administración pública y de las entidades no gubernamentales; de allí que su actuación trascienda el marco de la interpretación y la mediación sanitaria, ya que la mayoría de sus tareas se realizan en ámbito comunitario.

Durante todos estos años de intervención en TB desde el PPCTB, el equipo de ACS ha desarrollado múltiples acciones en coordinación con el equipo de enfermería de salud pública, las gestoras de casos de TB, los clínicos, las unidades de TB, los técnicos superiores de la ASPB, el programa ETODA de tratamiento directamente observado, la clínica Serveis Clínics para pacientes con TB, los líderes comunitarios, religiosos, las asociaciones de y para inmigrantes y los organismos de asistencia social de la ciudad. Esta sinergia, esta coordinación entre los diferentes actores sanitarios y sociales, ha sido la clave para que gracias a la intervención del conjunto, hayamos ido mejorando el control y la vigilancia de la TB en poblaciones extranjeras en Barcelona. Desde la implantación de la estrategia se ha observado que las tasas de cumplimiento en extranjeros han aumentado discretamente, pero en relación al estudio de contactos el incremento ha sido relevante en extranjeros tanto en pacientes bacilíferos como en no bacilíferos⁵.

La estrategia desarrollada con los ACS ha permitido al conjunto de actores involucrados, llegar a las poblaciones de forma más sensible y cercana. Nos ha confirmado que la TB es ante todo un proceso social, en el que múltiples factores de contexto

intervienen y condicionan el proceso de curación y las cadenas de transmisión de la infección. Las mejoras en el control de la TB en extranjeros expresan una respuesta silenciosa pero muy positiva, es la respuesta de las personas cuando las abordamos desde una perspectiva intercultural cercana, y no desde una perspectiva cultural ajena y lejana, es la respuesta de quien se quiere sentir sujeto para el cambio social y no objeto de cambio social. Es la respuesta de cualquier ser humano cuando se siente verdaderamente acogido y acompañado.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Avance de padrón a 1 de enero de 2017. Available from: https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf?uni=4f7e7b429c56ccbc4bf56b3e93ebc47b
2. UITB, SEPAR, GESIDA, SEIMC, SESP. Grupo de trabajo de los Talleres de la Unidad de Investigación de Tuberculosis en Barcelona 2001 y 2002. Documento de consenso sobre las tuberculosis importadas. Barcelona. *Med Clin*. 2003;121:549-62. Available from: <http://www.aspb.es/uitb/docs/DocConstBimport.pdf>
3. Ospina JE. Hacia un modelo que pueda gestionar la diversidad. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria (RCEAP)*. Vol. 3. Salud e inmigración. Febrero de 2004. Available from: <http://www.fbjoseplaporte.org/rceap/sumario.php?idnum=3#>
4. Dick J, Van de Walt H. Working with communities. Education and training. *Aids action*. 1996 Feb; (31): 12-3. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12320026?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=1&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12320026?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=1&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
5. Ospina et al.: Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health* 2012;12:158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312853/pdf/1471-2458-12-158.pdf>

TB: una visión desde la antropología

Adrià Pujol i Cruells

Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Adrià Pujol

E-mail: adriapujolcruells@gmail.com

Se ha realizado un estudio de caso basado en entrevistas y observación antropológica de una población de pacientes de tuberculosis

(TB) en un entorno controlado, así como a médicos, personal de enfermería, asistentes sociales y agentes de salud del área de Barcelona.

Algunos de los problemas estudiados y las propuestas de mejora son extrapolables a nivel de la ciudad y de su entramado institucional, social y político.

La mayoría de pacientes con TB estudiados presenta la caracterología de las personas en riesgo de exclusión social. El interno paradigmático es una persona inmigrada con pocos recursos para insertarse en el marco laboral y social del lugar de acogida. Esta caracterología proviene de afectaciones familiares, legales y personales que suben el riesgo de exclusión social del interno (migrante o nacional). El propio régimen largo de interinaje y enfermedad crónica actúa como una barrera (no siempre simbólica) a la hora de encontrar trabajo, vivienda, y en el momento de establecer relaciones sociales de calidad que faciliten un entorno de confort psicológico para apuntalar la autonomía personal.

La desestructuración social de la mayoría de internos y la duración de los tratamientos médicos también afectan al propio funcionamiento de la instituciones sanitarias. El régimen hospitalario a menudo es percibido como una especie de "final del camino" y no como una condición de posibilidad para la rehabilitación social. Aunque también, y en general, la institución es percibida como un "impasse" antes de volver a caer en el riesgo de la exclusión social.

La recepción cultural de la TB bascula entre dos percepciones sociales. Desde los marcos más o menos estabilizados (familias estructuradas, acceso al empleo, a la educación y a la vivienda cumplidos, ningún problema de tipo legal), la TB se cree indicadora de estados sociales patológicos. De ahí que cada nuevo caso de la enfermedad en estos marcos sea vivido como una anomalía que no se corresponde con el estatus social del paciente. Dicho de otro modo, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, la TB carga una alta dosis de estigmatización. Por otro lado, desde los marcos sociales desestructurados (entornos de migrantes y nacionales en riesgo de exclusión social), la TB a menudo se asocia a una consecuencia (simbólica) del malestar circundante.

La experiencia acumulada por el personal (con práctica clínica o no) que asiste a los enfermos de TB es de un gran valor.

Partiendo de esta experiencia compartida, hemos estipulado una serie de propuestas que a) pueden mejorar directamente las condiciones de los enfermos de TB en cualquier centro con internos y b) a un nivel más general, pueden mejorar la detección de la TB y el tratamiento (sobre todo la adherencia).

Hemos estipulado cinco grandes áreas de actuación, en las cuales desarrollar las propuestas, de acuerdo con los agentes implicados en ellas:

- *Plazos de detección y mapas de contactos.* Propuesta de coordinación total entre equipamientos, instituciones (públicas y privadas) y agentes implicados para acortar los plazos de detección de la TB, del mismo modo que se aceleran los mapas de contactos para su prevención.
- *Convenios, colaboraciones.* Programa ambicioso de implicación social para con otros agentes, equipamientos públicos de toda índole, empresas, medios de comunicación y fundaciones privadas.
- *Mentoría social.* Implementación de la mentoría social como parte de los tratamientos curativos de largo recorrido, integrándola sobretodo en los casos en riesgo de exclusión social.
- *Herramientas de visibilización.* Proyecto de comunicación intensiva y extensiva, en formatos distintos, sobre los riesgos de la TB, con información asequible i presencia general en centros educativos, en edificios públicos, en los medios y en entornos laborales de todo tipo.
- *Equipos interdisciplinarios.* Creación de un equipo piloto formado por profesionales diversos (médicos, científicos sociales, mediadores culturales, psicólogos, educadores, agentes de salud...) que sienten las bases para equipos futuros, a partir de una experiencia de campo dilatada.

Todas estas propuestas están alineadas con las recomendaciones de la OMS en cuanto a abordaje de la TB centrado en el paciente.

MESA: Redes internacionales de investigación en TB

Moderadores: **Anna Vilella.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

Eva Cuchí. *Catlab. Parc Logístic de Salut. Viladecavalls.*

TBnet

José Domínguez

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol

Correspondencia:

José Domínguez

E-mail: jadomb@gmail.com

The Tuberculosis Network European Trials Group (TBnet) (www.tbnet.eu) was formed in 2006 to promote clinical research in TB, support TB education, and allow for the sharing and development of ideas and research protocols. TBnet is a European consortium consisting of health care professionals and scientists, aimed at promoting quality of care for TB patients by addressing health-inequalities, providing expert guidance in areas where clinical evidence is missing, defining research priorities, conducting multicenter clinical studies, and training early career European clinicians and scientists. TBnet has two daughter organisations: ptbnet for addressing the same activities in children and NTM-NET for diseases caused by nontuberculous mycobacteria.

TBnet is an organisation with almost 700 members from across the world, the majority practising in the European Union. With 54 peer-reviewed publications to date, TBnet has become the largest European research organisation in TB. In 2008 was created the first Clinical Research Collaboration (CRC) with the European Respiratory Society. The latest CRC addresses the clinical aspects of MDR-TB.

Education has always been a high priority for TBNET. The TBNET Academy is a forum for young clinicians and researchers to exchange ideas and learn from each other under expert guidance and mentorship. Participants were grouped into five sections (clinical TB, immunology, microbiology, molecular biology and epidemiology with public health) to present jointly the state of the art in their field. Teaching is also given on writing research protocols and papers, along with how to give an effective presentation. TBnet Academies have been held in Austria, Moldova,

Ukraine, Armenia and Russia, so that local participants may interact with others from across Europe.

In the last years TBnet has generated important data for managing latent TB infection (LTBI) and also multidrug-resistant TB (MDR-TB) patients. Contact tracing in TB is a necessary part of TB control. The TBNET study¹ showed that nowadays, active TB develops in 16 (3.2%) out of 494 with LTBI who did not receive preventive treatment but in just three (0.6%) out of 481 who received preventive treatment and five (0.16%) out of 3141 with a negative IGRA (consistent with background infection rates for communities with TB). A negative IGRA was of most value in stopping further investigations and reassuring contacts that they would not develop active TB from their family contact. From this study and similarly large European studies, which have shown much the same results, we can now estimate the potential yield of active TB from contact tracing (0.5%) and the value of preventive treatment in a low incidence area (number needed to treat 30.4). The risk of TB was greater (3.3 per 100 person-years) in those with HIV co-infection and a positive IGRA, but only if the virus could be detected in their blood and they lived in high or medium TB incidence countries².

MDR-TB is a significant problem, especially in Eastern European countries. Genetic tests for resistance are already widely used; microbiologists and practising TB physicians have assessed the clinical implications of these tests, as in the TBNET consensus statement by Domínguez *et al.*³. On the other hand, WHO has definitions of TB outcome with particular reference to MDR-TB. However, when using the latter definition for a cohort

of patients with MDR-TB, TBNET contributors Günther *et al.*⁴ noted that extensively drug-resistant (XDR)-TB appeared to have a better outcome than MDR-TB. This seemed intuitively incorrect. TBNET has described new outcome definitions in an attempt to reflected clinical realities⁵.

The clinical management of TB is evolving. TBNET remains committed to evaluating expert views and scientific advances, particularly as to how they affect and might improve the clinical management of TB.

References

1. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, *et al.* Risk assessment of tuberculosis in contacts by interferon- γ release assays (IGRAs): a TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1176–84.
2. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, *et al.* Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1168–76.
3. Domínguez J, Boettger EC, Cirillo D, *et al.* Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:24–42.
4. Günther G, Lange C, Alexandru S, *et al.* Treatment outcomes in multi-drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1103–5.
5. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JC, *et al.* Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23–63.

ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC)

Miguel Santín

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

Correspondencia:

Miguel Santín

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte infecciosa en el mundo junto con el VIH, constituyendo un problema de salud pública de gran magnitud a nivel global. A falta de una vacuna eficaz, la lucha contra la pobreza y la mejora de las condiciones de vida en países subdesarrollados, así como el abordaje del diagnóstico y tratamiento del gran reservorio de la infección que representa la infección TB latente, constituyen los pilares principales del control de la pandemia.

En los países desarrollados, como España, asistimos a un descenso progresivo de las tasas de incidencia y prevalencia tras la eclosión de la co-infección con el VIH en la década de los 80 hasta mediados de los 90. Esta disminución también ha traído consigo una pérdida de habilidad clínica para el diagnóstico y manejo por parte de profesionales menos experimentados, lo cual trae como consecuencia retraso diagnóstico en unos casos y tratamientos sub-óptimos en otros. Por otra parte, la investigación traslacional se ve dificultada, incluso en los grupos con más recursos y tradición.

Los profesionales implicados en el tratamiento de pacientes con TB, pero también de micobacterias ambientales, cada vez

más aglutinan esfuerzos organizándose en grupos y redes que facilitan la formación e investigación en este campo. En este sentido, la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (ESCMID –acrónimo en inglés de *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) dispone de un grupo multidisciplinar de estudio de infecciones de micobacterias el Grupo de Estudio de Micobacterias del ESCMID (ESGMYC). El grupo, que se constituyó hace ya 8 años, tiene como misión principal la de formar en todos los aspectos de las infecciones por micobacterias. Sus objetivos principales incluyen el mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las infecciones micobacterianas, incluyendo TB, lepra y micobacterias ambientales. Mantiene una relación estrecha con otros grupos de estudio del ESCMID y con sociedades internacionales de lucha contra la TB.

En esta presentación se hará una revisión de las actividades formativas y de investigación llevadas a cabo en estos años, así como proyectos de futuro.

Update on new vaccines against tuberculosis. The role of the EU consortiums

Pere-Joan Cardona

Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

Correspondencia:

Pere-Joan Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

This review pretends to be an update on the new TB vaccines that are currently in clinical trials where the different EU consortiums have had a role in its development

Whole cell vaccines

There are two live vaccine candidates in the global pipeline intended to replace BCG while being safer, namely VPM1002 and MTBVAC. VPM1002 is a recombinant *Mycobacterium bovis* rBCG DureC::Hly+ whose safety and immunogenicity have been demonstrated in three clinical trials (CT). This candidate is currently in phase II/III in the clinical development pathway to check its efficacy in preventing the recurrence of TB (<https://clinicaltrials.gov/NCT#03152903>). MTBVAC was generated from an Mtb strain and carries two independent attenuating mutations in the transcription factor *phoP* and the lipid biosynthesis gene *fadD26*, respectively. After showing its efficacy in experimental animal models and two phase I clinical trials in adults and children, it is now being evaluated in a phase Ib/Ia study (NCT#02933281).

RUTI, DAR-901, *M. vaccae* and *M. indicus pranii* (MIP) are the four inactivated whole-cell vaccine candidates currently in the pipeline. The RUTI vaccine was primarily designed as a therapeutic vaccine, although it was subsequently found to be effective as a prophylactic in animal models. After a successful phase IIa trial in South Africa, it is now being tested as co-adjuvant treatment in MDR-TB patients (Phase IIa, NCT#02711735). DAR-901 is a whole-cell vaccine manufactured in compliance with Good Manufacturing Practice from SRL172, which is derived from inactivated *M. obuense* (initially thought to be *M. vaccae*), and which was used in a successful phase III trial to show the efficacy and safety for the prevention of disseminated TB in HIV-positive patients (DARDAR study, NCT#00052195) (30). DAR-901 is now being tested in a phase II clinical trial as a booster to BCG for preventing infection with TB (NCT#02712424). Another vaccine made from inactivated *M. vaccae* is being tested in a Prevention

of Disease (PoD) phase III clinical trial in China in 10,000 Mtb-infected adults (NCT#01979900) and as an adjunct to standard chemotherapy in the form of an oral pill (V7) in a phase III clinical trial in the Ukraine involving MDR-TB patients (NCT#01977768). The MIP vaccine, which is used against leprosy and has already been tested as adjunct therapy in three TB clinical trials, will be soon evaluated together with VPM1002 in a phase III PoD trial in 19,000 household contacts of people with TB in India.

Adjuvanted subunit vaccines

There are currently 11 vaccine candidates in the global pipeline that fit into this category: six of these include a protein plus an adjuvant (M72/AS01E, H4:IC31, H56:IC31, ID93/GLA-SE, GamTBvac and AEC/BCO2) and five are viral-vectored (MVA85A (aerosol), Ad5Ag85A, ChAdOx1.85a+MVA85A, MVA85A-IMX313 and TB/FLU-04L).

H4:IC31 and H56:IC31, both of which are in phase IIa, are the most advanced in terms of clinical development. Both are fusion proteins with the adjuvant IC31, which is a T-cell stimulator. H56:IC31 is based on ESAT-6, Ag85B and Rv2660c Mtb antigens, and is now being evaluated in two phase II clinical trials, one concerning the prevention of infection in healthy adolescents (NCT#03265977) and another assessing its safety and immunogenicity when administered to MDR-TB patients in combination with standard chemotherapy and a COX-2 inhibitor (NCT# 02503839). H4:IC31 is based on Ag85B and TB10.4 Mtb antigens and its ability to prevent Mtb infection has recently been evaluated in a phase II clinical trial in South Africa, which showed it to be safe and immunogenic. Although, in terms of the main efficacy endpoint, it didn't prevent Quantiferon (QTF) conversion, it nevertheless reduced the rate of sustained QTF conversion, thus suggesting some level of protection.

ID93/GLA-SE is based on Rv2608, Rv3619, and Rv3620 Mtb antigens with the GLA-SE adjuvant. After a successful phase I

Table 1. Vaccine candidates in clinical development.

Whole cell vaccines		Subunit vaccines	
Inactivated	Alive	Adjuvanted-proteins	Viral vectored
<i>M. vaccae</i> DAR-901 (<i>M. obuense</i>) RUTI MIP (<i>M. indicus pranii</i>)	VPM1002 MTBVAC	M72/AS01E H4:IC31 H56:IC31 ID93/GLA-SE GamTBvac AEC/BCO2	MVA85A (aerosol) Ad5Ag85A ChAdOx1.85 ^a +MVA85A MVA85A-IMX313 TB/FLU-04L

trial, a phase IIa trial to evaluate the safety and immunogenicity of ID93+GLA-SE was carried out (NCT02465216). In this clinical trial, the vaccine was administered to adult pulmonary TB patients following successful completion of TB treatment with confirmed bacteriological cure.

GamTBvac is a recombinant subunit vaccine consisting of two mycobacterial fusion proteins with an adjuvant that has just completed a phase I clinical trial in BCG-vaccinated adults (NCT#03255278).

The last adjuvanted subunit vaccine to enter clinical development is AEC/BCO2, the safety of which is currently being evaluated in a phase I clinical trial (NCT#03026972).

Viral-vectored subunit vaccines

MVA85A, ChAdOx1.85^a+MVA85A and MVA85A-IMX313 are all based on the modified Vaccinia Ankara virus expressing antigen 85A (MVA85A). MVA85A alone in infants previously vaccinated with BCG and administered intradermally showed no increased efficacy when compared to BCG vaccination in a phase IIb clinical trial even though it had been found to be highly immunogenic in previous studies. As the reasons for this could be manifold, efforts to improve the immunogenicity of MVA85A are ongoing. New phase I trials are now evaluating administration via aerosol inhalation in LTBI-infected adults (NCT#02532036). In another strategy, MVA85A has been combined with IMX313, a protein

with adjuvant effect designed to boost immunity primed by BCG that was found to be well-tolerated and immunogenic in a phase I clinical trial. Finally, MVA85A has also been evaluated in combination with a replication-deficient chimpanzee adenovirus expressing Ag85A (ChAdOx1.85A), both in experimental animal models and in a phase I clinical trial (NCT#01829490). Another approach involving Mtb antigen 85A involves Ad5Ag85A, a recombinant replication deficient human adenoviral (Ad5) TB vaccine containing the immunodominant antigen Ag85A that is intended to be delivered by aerosol. A phase I clinical trial is being conducted in BCG-vaccinated individuals (NCT# NCT02337270).

M72/AS01E is a subunit vaccine candidate based on two Mtb antigens (32A and 29A) with the AS01E adjuvant, which has recently been evaluated in the first phase IIb trial after the MVA85A trial. Although the vaccine triggered persistent humoral and T-cell-mediated responses, recruitment was terminated prematurely due to a high incidence of important local adverse reactions in M72/AS01E-vaccinated individuals, a result which obviously raises safety concerns. The candidate is now being evaluated in a phase IIb PoD CT in infected individuals (NCT#01755598).

References

- Vilaplana C, Cardona PJ. How far are we from an improved vaccine for tuberculosis? Current efforts and future prospects. *Arch Bronchoneumol*. 2018. In Press

TB Trials Consortium Research: Present and Future

Timothy R. Sterling

Vanderbilt Tuberculosis Center. EEUU.

Correspondencia:

Timothy R. Sterling

E-mail: timothy.sterling@vmc.org

The Tuberculosis Trials Consortium is funded by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention to conduct programatically relevant research. The Consortium includes sites in the United States, Peru, Vietnam, South Africa, Uganda, Kenya, and Hong Kong. Current research priorities include:

Top tier

- Shorten treatment duration for drug-susceptible TB.
- Shorten treatment duration for latent *M. tuberculosis* infection.

Rationale: shorter treatment and improved tolerability → higher completion rates → higher cure rates → lower disease burden

Improved treatment of TB disease and LTBI: ↓ the pool of drug-resistant TB.

Include in the above studies:

- HIV-positive persons.
- Children.
- Pharmacokinetic, biomarker, diagnostics sub-studies.

Assess safety in pregnant women when possible.

Perform as possible and at specific sites.

- MDR-TB

The overall approach has been to perform:

- Phase 2 TB treatment studies to inform phase 3 treatment shortening studies.
 - Improvements in treatment of TB disease is important for the U.S., but particularly globally.
- Phase 3 studies of treatment of latent *M. tuberculosis* infection.
 - Of greatest importance for TB elimination in the U.S., but now also of increasing importance globally.
- Important to be engaged in both areas, but with a mix of primary and secondary focus so that there is always ongoing activity of the Consortium.

The TB Trials Consortium's important qualities for addressing challenges in TB treatment and prevention:

- A scientific agenda that addresses both global and U.S. research priorities.
- A unique and geographically diverse array of clinical trial sites.
- Highly engaged, experienced U.S. and international site coordinators and staff.
- A highly collaborative network, with a blend of junior and experienced senior investigators.
- Integration of the Community Research Advisory Group—aligning the Consortium with patient-centered approaches

Recent publications of note

1. Colangeli R, Jedrey H, Kim S, Connell R, Ma S, Chippada Venkata UD, *et al*; DMID 01-009/Tuberculosis Trials Consortium Study 22 Teams. Bacterial factors that predict relapse after tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(9):823-33.
2. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, *et al*; TB Trials Consortium iAdhere 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.
3. Dorman SE, Savic RM, Goldberg S, Stout JE, Schluger N, Muzanyi G, Johnson JL, *et al*. Tuberculosis Trials Consortium. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis: a randomized, dose-ranging trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):333-43.
4. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, *et al*. TB Trials Consortium. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT TB Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35. PMID: PMC4560029
5. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, *et al*, and the TB Trials Consortium. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for the treatment of latent *M. tuberculosis* infection (PREVENTTB). *N Engl J Med*. 2011;365:2155-66. PMID: 22150035.

Conferencia de clausura

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

30 años que cambiaron el mundo (1874-1905): los inicios de la bacteriología

Jordi Bosch

Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Jordi Bosch

E-mail: jobosch@clinic.cat

Las enfermedades infecciosas son conocidas desde hace milenios, aunque no fue hasta finales del siglo XIX cuando se descubrió que su causa eran diversos microorganismos.

Entre los antecedentes de la Microbiología cabe destacar, entre otros, que en 1674 Anton van Leeuwenhoek, un comerciante holandés que fabricaba sus propios microscopios, describió la existencia de las primeras formas de vida microscópicas. En 1796 el médico inglés Edward Jenner inició la vacunación frente a la viruela inoculando el pus de la viruela vacuna. En 1861 el médico húngaro Ignaz Semmelweis describió la etiología y la profilaxis de la fiebre puerperal mediante el lavado de manos. Y en 1864 el químico francés Louis Pasteur, tras estudiar el proceso de fermentación, postuló la teoría germinal de las enfermedades infecciosas, que serían causadas por seres vivos microscópicos.

El inicio de los 30 años que cambiaron el mundo se produce en 1874, cuando el médico noruego Gerhard Hansen descubre el bacilo de la lepra en los nódulos cutáneos de los enfermos. En 1876 el médico alemán Robert Koch describe la etiología del carbunco o ántrax, tras inocularlo a ratones y observar los bacilos y sus esporas. En 1879 el médico alemán Albert Neisser descubre el agente causal de la gonorrea en el pus de la uretra. En 1880 el patólogo alemán Karl J Eberth descubre bacilo causante de la fiebre tifoidea en el intestino de pacientes con tifus. En 1879 y 1881 Louis Pasteur descubre *Streptococcus pyogenes* en el útero y la sangre de una paciente con fiebre puerperal y *Streptococcus pneumoniae* en la saliva de un enfermo con neumonía. En 1880 el cirujano escocés Alexander Ogston aísla *Staphylococcus aureus* en el pus de abscesos.

En 1882 Robert Koch formula sus cuatro postulados (basados en sus experimentos con el carbunco) y descubre el bacilo de la tuberculosis inoculándolo a cobayas. También en 1882 el médico alemán Karl Friedländer describe *Klebsiella pneumoniae* en el esputo de pacientes con neumonía y el farmacéutico francés Carle Gessard aísla *Pseudomonas aeruginosa* en heridas infectadas de soldados. En 1884 el médico alemán Friedrich Löffler cultiva el agente causal de la difteria. En 1884 Robert Koch re-descubre los vibriones del cólera en las heces de los enfermos (que ya fueron descritos por Pacini en 1854). También en 1884 el danés Christian Gram describe la tinción que lleva su nombre, perfeccionada años más tarde por el alemán Karl Weigert.

En 1885 el pediatra alemán Theodore von Escherich describe *Escherichia coli* en las heces de niños. En 1887 el austríaco Anton Weichselbaum aísla *Neisseria meningitidis* en el LCR de enfermos de meningitis. En 1887 el médico militar británico David Bruce aísla el agente causal de la brucelosis o fiebre de Malta en el bazo de soldados fallecidos por la enfermedad. 1889 el japonés Shibasaburō Kitasato descubre el agente causal del tétanos y su toxina. En 1894, durante la tercera pandemia de peste, el médico franco-suizo Alexander Yersin aísla el bacilo que la causa.

En 1897 el médico japonés Kiyosi Shiga (1870-1957) descubre el bacilo causante de la disentería bacilar (*Shigella dysenteriae*) en las heces de los enfermos. En 1905 los alemanes Schaudinn y Hoffmann observan las espiroquetas en las lesiones genitales de enfermos de sífilis. Ese mismo año Robert Koch recibió el premio Nobel de Medicina.

En los años posteriores siguieron descubriéndose nuevas bacterias como causa de infecciones, aunque en 1925 los tratados de Microbiología hablaban todavía de la existencia de los llamados virus invisibles y/o filtrantes como causa de diversas infecciones de etiología por entonces desconocida. En 1928 el británico Alexander Fleming descubrió el primer antibiótico, la penicilina. Y no fue hasta 1960 que una bacteria (*Kingella kingae*) recibió el nombre de una mujer, su descubridora, la microbióloga estadounidense Elizabeth King.

Bibliografía recomendada

- Paul De Kruif . Cazadores de microbios (*Microbe hunters*). 1926.
- Werner Schreiber & Friedrich Karl Mathys. *Infectio (Historia de las enfermedades infecciosas)*. Ediciones Roche (Suiza). 1987.
- A Nobel endeavour (editorial). *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8:755.
- GL Mandell, JE Benett & R Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Elsevier. 2010.
- J Versalovic, KC Carrol, G Funke, JH Jorgensen, ML Landry & DW Warnok. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th edition. ASM Press. 2011.

XXII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Organizado por

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



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

Entidades colaboradoras

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

 Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya

 **Agència
de Salut Pública**

 **gesida**
GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC

ciberesp
Centro de Investigación Biomédica en Red
Epidemiología y Salud Pública


★ **SEBP**
Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria


**SOCIETAT
CATALANA
DE
MALALTIES
INFECCIOSES
I
MICROBIOLOGIA
CLÍNICA**


seimc
Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

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

Entidades patrocinadoras

 **Otsuka**


QIAGEN


Serveis Clínics

SANDOZ A Novartis
Division

 **Abbott**

 **LETI**


MANREMYC

 **Cepheid**
A better way.