enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 19 NÚMERO 3 / 2020 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19
Concepts and tools of mathematical epidemiology to analyse the COVID-19 pandemic
Daniel López Codina, Clara Prats Soler

Originales

Brote de Hepatitis A, Santiago de Cali, Colombia: un estudio de casos y controles pareado
Duban Quintero, Gabriela Arturo, Claudia Muñoz, Paola León, Oscar Pacheco, Isneyda Cabezas, Stella Murillo

Brote de varicela de larga duración en un colegio de Castellón. Descripción y efectividad vacunal
Miguel Esteve-Esteve, Lourdes Safont-Adsuara, Noemí Meseguer-Ferrer, Alberto Arnedo-Pena, Mª Àngels Romeu-García, Juan Carlos Gascó-Laborda, Angel Garay-Moya, Juan B Bellido-Blasco

Virological and immunological status and comorbidities in elderly people living with HIV
Cristian Herrera-García, José M. Ramos, Alejandro Cintas, Joaquín Portilla

Revisión

Tuberculosis treatment in paediatrics: liquid pharmaceutical forms
D. Mercadé Frutos, I. Madrid Hidalgo, JM. Suñé Negre

XXIV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

MESA: Proyectos internacionales
MESA: TB, VIH y COVID-19
MESA: Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos
MESA: COVID-19 y TB
MESA: Microbiología
MESA: Cooperación y Plan de Prevención y control de la TB en España
MESA: Brotes complicados. Importancia de los cribados
MESA: Cribajes en poblaciones de riesgo
Conferencia de Clausura

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

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

Departamento de Redacción
E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad
E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)
B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)
B-16962-2010

ISSN (papel)
1575-4723

ISSN (electrónico)
2013-844X

Indexada en:
Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECS

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

Dirección
Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción
Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *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 Barbará. *Barcelona*
Manuel Casal. *Córdoba*
Jesús Castilla. *Pamplona*
Bonaventura Clotet. *Barcelona*
Pere Domingo. *Lleida*
Juan E. Echevarría. *Madrid*
Jordi Figuerola. *Sevilla*
Patricia García de Olalla. *Barcelona*
Joaquim Gascón. *Barcelona*
Josep 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 Podzamczer. *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

Editorial

Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19
Concepts and tools of mathematical epidemiology to analyse the COVID-19 pandemic
Daniel López Codina, Clara Prats Soler 137

Originales

Brote de Hepatitis A, Santiago de Cali, Colombia: un estudio de casos y controles pareado
Outbreak of hepatitis A in the municipality of Santiago de Cali, Colombia, 2019: a matched case-control study
Duban Quintero, Gabriela Arturo, Claudia Muñoz, Paola León, Oscar Pacheco, Isneyda Cabezas, Stella Murillo 144

Brote de varicela de larga duración en un colegio de Castellón. Descripción y efectividad vacunal
Chickenpox outbreak of long duration in a school of Castellón. Description and vaccine effectiveness
Miguel Esteve-Esteve, Lourdes Safont-Adsuara, Noemí Meseguer-Ferrer, Alberto Arnedo-Pena, Mª Àngels Romeu-García, Juan Carlos Gascó-Laborda, Angel Garay-Moya, Juan B Bellido-Blasco 154

Virological and immunological status and comorbidities in elderly people living with HIV
Situación virológica e inmunológica y comorbilidades en ancianos con infección por VIH
Cristian Herrera-García, José M. Ramos, Alejandro Cintas, Joaquín Portilla 164

Revisión

Tuberculosis treatment in paediatrics: liquid pharmaceutical forms
Tratamiento de la tuberculosis en pediatría: formas farmacéuticas líquidas
D. Mercadé Frutos, I. Madrid Hidalgo, JM. Suñé Negre 169

XXIV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

MESA: Proyectos internacionales

SMA-TB project: A novel Stratified Medicine Algorithm to predict treatment responses to host-directed therapy in TB patients
Lilibeth Arias de la Cruz, Kaori Levy Da Fonseca, Iwona Maryla Maciejewska, Cristina Vilaplana 180

Trying to improve the prognosis of tuberculous meningitis: the INTENSE-TBM Project
Juan Ambrosioni 181

Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial
Alberto García-Basteiro, Gavin Churchyard, Vicky Cardenas, Violet Chihota, Kathryn Mngadi, Modulakgota Sebe, William Brumskine, Salome Charalambous, Neil A. Martinson, Getnet Yimer, LeeAnne Masilela, Susan Van Den Hof, Richard E. Chaisson, Alison Grant, Katherine Fielding 182

El papel de la diabetes en la incidencia de nuevos casos de tuberculosis en Ciutat Vella
Violeta Antonio, Joan A. Caylà, Josep Franch y grupo de trabajo de DMTB (Àngels Orcau, Antonio Moreno, Jordi Real, José Luis del Val, Elena Navas, Ray Puig y Susana García Pleyán) 183

MESA: TB, VIH y COVID-19

COVID-19 y tuberculosis
Adrián Sánchez-Montalvá 186

Modelo comunitario-hospitalario de educación, prevención y cribado de VIH y TB en inmigrantes
Rogelio López-Vélez 188

COVID-19 en personas que viven con el VIH
José Luis Blanco Arévalo 189

MESA: Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos

Formulaciones líquidas en los tratamientos antituberculosos
Josep Maria Suñé Negre, Ignasi Madrid Hidalgo 191

Actualización en el manejo clínico de la tuberculosis
José Antonio Caminero Luna 192

Actualización: estudio de contactos y tratamientos acortados
Kenneth G. Castro 195

MESA: COVID-19 y TB

Experiencia con el COVID-19 en el centro de Tuberculosis Serveis Clínics: cronología durante la primera ola
Xavier Casas 199

Amenazas de la pandemia de la COVID-19 en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona
Joan-Pau Millet 201

Impacto COVID-19 en los programas de TB
Ernesto Jaramillo 203

¿Puede una vacuna contra la TB ser efectiva contra la COVID-19?
Pere-Joan Cardona 204

MESA: Microbiología

Caracterización molecular de las cepas de Mycobacterium tuberculosis multirresistentes aisladas en el Hospital Vall d'Hebron
Mª Teresa Tórtola Fernández 206

Impact of Human Lung Environment in Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis
Jordi B. Torrelles 207

Clinical evaluation of LIAISON XL for the performance of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in a low-incidence tuberculosis area
Miguel Fernández-Huerta, Erika-Inés García de Cara, Neus Vila-Olmo, Fernando Alcaide 209

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB pediátrica
Rosa Abellana 210

MESA: Cooperación y Plan de Prevención y Control de la TB en España

Experiencia de SEPAR en la ayuda a la situación de la TB en los campos de refugiados del Sáhara
José María García García, Victoria Alcaraz Serrano, Enrique Cases Viedma 212

Infección tuberculosa en niños visiting friends relatives que viajan a países de elevada incidencia
Tomás M. Pérez-Porcuna 214

Retos para el acceso al tratamiento para VIH y TB en contextos conflictivos
Xavier Vallès 215

Plan para la prevención y control de la Tuberculosis: retos actuales
María C. Vázquez 217

MESA: Brotes complicados. Importancia de los cribados

Investigación epidemiológica y genómica de brotes complejos en TB y COVID-19

PARTE 1. COVID-19
Iñaki Comas, Juan B Bellido, Juan Carlos Gascó, Bárbara Gomila 219

PARTE 2: Brote de tuberculosis
Juan Carlos Gascó, Mª Angels Romeu, Aurora Blasco, Iñaki Comas 222

Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis complex* en España (Estudio Remotubes)
Daniel Pérez 224

Abordaje multidiciplinar en un brote de tuberculosis en población vulnerable de personas del Senegal
Alba Artigas, Baye Elimane Thiaw, Jesús Edison Ospina, Àngels Orcau, Mari Carmen Ruíz, Joan-Pau Millet 226

Cribaje de infección tuberculosa latente en grupos de riesgo
Jesús Rodríguez González 230

MESA: Cribajes en poblaciones de riesgo

Experiencia del Hospital de Bellvitge
Miguel Santín 233

Educación para la salud en el programa TB en prisión: intervención socioeducativa desde la participación
Montserrat Sánchez Roig 234

Conferencia de clausura

Tuberculosis and painting
Víctor Asensi 238

Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19

Concepts and tools of mathematical epidemiology to analyse the COVID-19 pandemic

Daniel López Codina[1], Clara Prats Soler[1,2]

[1]*Grup d'investigació en Biologia Computacional i Sistemes Complexos, Universitat Politècnica de Catalunya.*

[2]*Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge, Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol.*

La COVID-19 ha sido y es un terremoto que sacude la sociedad. Estamos ante un enorme reto con muchas caras: la sanitaria, la social, la educativa, la científica, la económica, ... Uno de los actores fundamentales para afrontar estos retos son los epidemiólogos, personas que hace décadas que trabajan en el control de epidemias con una perspectiva holística, que tienen en consideración aspectos médicos y al mismo tiempo aspectos sociales. También son actores fundamentales el personal sanitario y los agentes de salud comunitaria, entre otros. En este contexto, físicos, matemáticos e ingenieros debemos poner nuestras habilidades y conocimientos al servicio de la sociedad escuchando y atendiendo a las peticiones y recomendaciones de los actores implicados.

El terremoto ha hecho descubrir la epidemiología y la salud pública a una parte muy importante de la población. En particular, muchos han descubierto la existencia de la epidemiología matemática (EM)[1]. La pandemia ha puesto de manifiesto las fortalezas y debilidades de esta disciplina.

Epidemiología matemática

El objetivo de los epidemiólogos es, en primer lugar, comprender las causas de una enfermedad y su dinámica epidemiológica; después, predecir la evolución poblacional; así como, desarrollar e implementar estrategias de control. En este proceso, el primer paso es obtener y analizar los datos observados para

COVID-19 has been, and continues to be, an earthquake sending tremors throughout society. It represents an enormous challenge for us on several fronts: healthcare, the social domain, education, scientific progress, and the economy, to cite but a few. Epidemiologists are leading players in facing this challenge; for decades they have worked on the control of epidemics with a holistic approach, considering not only medical questions but also the social ramifications of contagious disease. Also on the front lines are healthcare personnel and community health workers, among others. Against this background, physicists, mathematicians, and engineers must place our abilities and know-how at the disposal of society, paying heed to both the requests and the recommendations that come our way from those doing battle at the front.

A large segment of the population has come to learn quite a bit about epidemiology and the workings of public health as a consequence of this viral earthquake. In particular, many have discovered mathematical epidemiology[1]. The pandemic has placed both the strengths and weaknesses of this discipline in the limelight.

Mathematical epidemiology (ME)

The aim of epidemiologists is, first and foremost, to come to understand the causes of an illness and its epidemiological dynamics. After this the target is to predict its evolution in a population, and to develop and implement strategies for its containment. In this process, the first step is to obtain and analyze observable data so as to move

Correspondencia: Clara Prats Soler
E-mail: clara.prats@upc.edu

avanzar hacia la comprensión del comportamiento del sistema. Precisamente esta es la primera finalidad de la EM. La utilización de modelos matemáticos es una herramienta muy importante para predecir el comportamiento epidemiológico y para evaluar las posibles estrategias de control. Esta es la segunda finalidad de la EM.

Obtener los datos está siendo uno de los retos más importantes en esta crisis, desde la falta de un sistema unificado de adquisición de datos y de sistemas de información hasta la dificultad de publicarlos han sido y son dificultades importantes. Deberíamos poder disponer de datos a todos los niveles para poder analizar y entender la dinámica del sistema, desde el número de diagnósticos hasta la información detallada (y anonimizada) de las cadenas de contagios.

En EM clásica se utilizan de forma casi generalizada modelos estructurados en compartimentos (SIR, SEIR, ...), basados en las relaciones desde la perspectiva epidemiológica entre personas susceptibles y personas infecciosas. Estos modelos pueden ser simples y pueden llegar a ser muy complejos. Al inicio de la crisis ya constatamos que los modelos estructurados en compartimentos no eran los modelos adecuados para hacer previsión en esta pandemia. La relación entre el número de personas susceptibles y el número de personas infecciosas en ningún momento ha sido determinante para objetivar la dinámica de la pandemia, sino que el comportamiento epidemiológico ha sido determinado por las medidas de control (confinamientos domiciliarios, limitaciones a la movilidad, ...). Por otra parte, la falta de conocimientos de una enfermedad nueva y de información detallada de sus parámetros característicos hacía imposible calibrar los modelos, desde los más simples a los más complejos. A pesar de estas limitaciones, otro tipo de modelos permitieron hacer previsiones: los modelos empíricos. Estos modelos están basados en el análisis de series temporales con métodos más o menos sofisticados, desde modelos clásicos de la demografía hasta herramientas de la inteligencia artificial. En nuestro caso, como grupo de investigación, siguiendo el Principio de Parsimonia y buscando el modelo más sencillo posible, optamos por evaluar la bondad del modelo de Gompertz[2]. Este es un modelo clásico en demografía, parecido al modelo logístico. En el modelo de Gompertz, la velocidad específica de crecimiento disminuye exponencialmente con el tiempo, y es lo que esperábamos que pasara como consecuencia de las medidas de control. Comprobamos que los ajustes y previsiones eran satisfactorios para estudiar los comportamientos observados inicialmente en China y posteriormente en los países europeos.

Constatamos que las previsiones a 5 días tenían una calidad excelente, y que las previsiones a medio plazo tienen sentido para pronosticar tendencias una vez el sistema está acercándose al

towards comprehension of the behavior of the system. This is the first goal of ME. Mathematical models represent an important tool for predicting epidemiological behavior and for assessing possible strategies of containment—the second goal of ME.

Obtaining data has been one of the greatest challenges in the current crisis for a number of reasons, from the lack of a unified system for data acquisition and its treatment, to problems in their publication. We need to be able to acquire data at all levels for analysis and to get a better grip on the dynamics of the system, from the number of diagnosed cases to detailed (anonymised) information about the chain of infection.

Classical ME generally makes use of compartmentalized structural models (SIR, SEIR, etc.) based on the relations, from an epidemiological perspective, between susceptible people and infected people. These models may be either simple or complex. At the outset of the crisis it was clear to us that these compartmentalized structural models did not permit us to make accurate predictions about this pandemic. The relation between the number of susceptible people and the number of infectious people has never been a determining factor in objectifying the dynamics of the pandemic; rather, the epidemiological behavior has been determined by the methods of control used (home confinement, limitations on movement, etc.). In addition, the lack of knowledge about a new illness and of detailed information about its characteristic parameters rules out fine-tuning of models, be they simple or complex. Despite these limitations, another model approach does allow for predictions to be made: the empirical models. Empirical models are based on the analysis of temporal series of greater or lesser sophistication, ranging from classical demographic models to artificial intelligence-driven tools. In our case, as a research group we observe the principle of parsimony and search for the simplest model available. We opted to assess the goodness of the Gompertz model[2]. This is a classical model in demographics, similar to the logistical model. In the Gompertz model, the specific rate of growth is reduced exponentially over time, which is what we would expect to take place as a result of the containment measures in place. We ascertained that the adjustments and forecasts were satisfactory for the study of the behaviors of this virus observed initially in China and then later in European countries.

We noted that the 5-day forecasts were of excellent quality, and that the middle-term forecasts were of use in predicting trends once the system approaches the maximum number of daily cases[3]. We determined that we could use the Gompertz model to predict not only the number of diagnosed cases, but also the number of patients hospitalized and the level of occupancy of intensive care units, as well as the number of deaths[3]. The possibility of making forecasts concerning hospital use is of paramount performance in the effort to manage resources.

máximo número de casos diarios[3]. Comprobamos que podemos utilizar el modelo de Gompertz para hacer previsión del número de casos diagnosticados, pero también del número de hospitalizados y de la ocupación de las unidades de cuidados intensivos, así como del número de defunciones[3]. La posibilidad de hacer previsiones a nivel hospitalario es verdaderamente importante para ayudar a la gestión de los recursos.

A pesar de tratarse de un modelo muy sencillo, permite comprender la dinámica observada; así, por ejemplo, constatamos que en muchos casos la velocidad de crecimiento aumentaba en un determinado momento. Estos casos los podíamos describir correctamente, e interpretar lo que estaba pasando, utilizando nuevas funciones Gompertz a partir del cambio de comportamiento. La necesidad de utilizar funciones de Gompertz consecutivas para poder ajustar correctamente la dinámica nos ayuda a mostrar y cuantificar la aparición de dinámicas de crecimiento sucesivas[4].

R_0, R_t i ρ

La pandemia también ha hecho tambalear algunos conceptos de EM. El *número reproductivo básico*, R_0, es el número medio de personas que infectará una persona que se infecte al inicio de la pandemia. Es un número importante dado que en los modelos clásicos permite determinar qué porcentaje de personas se verán afectados por determinada epidemia antes de que ésta se inicie. El *número reproductivo efectivo*, R_t, es el número medio de personas que infecta una persona que está infectada en el tiempo t. Los dos números se pueden calcular utilizando las ecuaciones de modelos SIR o SEIR. Para la COVID-19 estos cálculos realmente no se podían hacer si se quería ser riguroso, ya que, como hemos comentado al inicio, la dinámica de la pandemia es gobernada por las políticas de control y por el comportamiento de la población. No tiene sentido hablar de un R_0 como una propiedad característica de determinada enfermedad en función del número de susceptibles. Por esta razón, se ha constatado la necesidad de calcular estas magnitudes con los datos de forma directa. En nuestro grupo, atendiendo a que una persona infectada tarda aproximadamente 5 días a ser infecciosa, definimos el *número reproductivo empírico*, ρ, como el cociente de los casos nuevos dividido por los casos nuevos de hace 5 días[2]. Utilizamos estrategias numéricas para minimizar las oscilaciones aleatorias de esta magnitud, transformamos la serie de datos utilizando para cada día la media de siete días y para calcular la ρ utilizamos las medias de tres días. Otros grupos realizan cálculos similares por ejemplo dividiendo los casos durante una semana por los casos nuevos de la semana anterior.

Los números reproductivos son magnitudes adimensionales, pero son un buen indicador de la velocidad de propagación de la epidemia[5].

Although the model may be a simple one, it makes the observed dynamics comprehensible. So, for example, we could see in many cases that the rate of growth increased at particular time points. We were able to correctly describe these cases and to interpret what was occurring using new Gompertz functions from the point at which behavior changed. The need to use consecutive Gompertz functions to be able to correctly adjust the dynamics helps us to show and to quantify the appearance of the successive growth dynamics[4].

R_0, R_t, and ρ

The pandemic has also shaken up a number of concepts in ME. The basic reproduction number, R_0, *represents the average number of people that an individual will infect at the outset of the pandemic. It is an important number, given that classical models allow you to determine what percentage of people will be affected by an epidemic before it has begun. The* effective reproduction number, R_t, *represents the average number of people that an individual will infect in time period t. The two numbers may be calculated using the equations of SIR and SEIR models. For COVID-19 these calculations could not be made if one wished to be rigorous because, as we noted above, the dynamics of the pandemic are governed by containment policies and the behavior of the population. It makes no sense to speak of an R_0 as a characteristic property of a particular illness as a function of the number of susceptible individuals. For this reason, the need to calculate these quantities directly from the data became clear. In our group, based on the observation that it takes an infected person about five days to become an infectious one we define the empirical reproduction number, ρ, as the quotient of new cases divided by the number of new cases five days earlier*[2]*. We use numerical strategies to minimize random oscillations of this measure, transforming the data series by using, for each day, the average number for seven days, and to calculate ρ we use the average of three days. Other groups do their calculations in a similar manner—for example, dividing the number of cases in a week by the number of new cases from the previous week.*

The reproduction numbers are dimensionless measures, but they are a good indicator of the rate of propagation of the pandemic[5].

How do we measure epidemiological risk?

An epidemiological situation is one of risk if the number of new cases increases very quickly, especially when the increase impedes follow-up of the chains of infection. The rate at which new cases appear depends in particular on the number of active cases—that is, those with the capacity to transmit the virus. On average, an infectious person can transmit the illness for two weeks, more or less. Therefore, an important number to consider in assessing the risk is how many people have been diagnosed in the preceding fourteen

¿Cómo medir el riesgo epidemiológico?

Una situación epidemiológica es de riesgo si el número de casos nuevos aumenta muy rápidamente, especialmente si este aumento hace difícil el seguimiento de las cadenas de contagios. La velocidad con que aparecen los casos nuevos depende especialmente del número de casos activos, es decir de aquellos con capacidad de transmitir el virus. En promedio, y de forma aproximada se puede considerar que una persona infecciosa puede transmitir la enfermedad durante dos semanas. Por lo tanto, un número importante para evaluar el riesgo es cuántas personas se han diagnosticado en los últimos 14 días (A_{14}). Si queremos comparar contextos con poblaciones diferentes necesitamos una magnitud relativa, normalmente se define IA_{14} como las personas que se han diagnosticado los últimos 14 días por 100000 habitantes. Hay que tener claro que la A_{14} no es el número total de personas infecciosas, dado que se diagnostica tan sólo una parte de ellas. En cualquier caso, IA_{14} es una buena magnitud para evaluar riesgo epidemiológico y permite comparar zonas geográficas con diferente tamaño.

La otra magnitud importante para evaluar el riesgo epidemiológico es la velocidad con que se propaga la epidemia, el *número reproductivo empírico (ρ)* evalúa correctamente esta magnitud. El producto de las dos magnitudes (IA_{14}, ρ) es, pues, un buen índice de riesgo.

Definimos como *índice de crecimiento potencial* (EPG) o *índice de riesgo epidemiológico* el producto de estas dos magnitudes[2]:

$$EPG = \rho \cdot IA_{14}$$

El diagrama de riesgo, donde representamos día a día, en el eje de ordenadas ρ y en el de abscisas IA_{14} ha demostrado ser una herramienta de mucho interés para poder comprender de forma rápida la evolución de la pandemia en determinado país o región. Cuanto mayor sean ρ y IA_{14}, más riesgo epidemiológico. Esto nos permitió definir unos colores para el fondo del diagrama en función del producto de las dos magnitudes (EPG): de verde a rojo en función de la complejidad de la situación, el color rojo corresponde a situaciones donde es muy difícil controlar la propagación sólo mediante estudios de contactos.

El análisis de datos para comprender y evaluar las acciones de control

En el marco del análisis de datos es muy importante poder hacer previsiones del comportamiento del sistema y evaluar las acciones de control, debemos poder cuantificar los efectos de

days (A_{14}). If we want to compare contexts with different populations we need a relative measure; IA_{14} is normally defined as the number of people who have been diagnosed in the preceding fourteen days per 100,000 inhabitants. We should be clear that A_{14} is not the total number of infectious people, given that only some of them will be diagnosed. At any rate, IA_{14} is a good measure for assessing the epidemiological risk and it allows for comparison among different geographical areas of differing sizes.

The other important measure in assessing epidemiological risk is the rate at which the epidemic propagates, which is correctly measured with the empirical reproduction number (ρ). The product of the two measures (IA_{14}, ρ) is, then, a good index of the risk.

The product of these two measures is called the effective potential growth *(EPG) or* epidemiological risk index[2]*:*

$$EPG=\rho \cdot IA_{14}$$

The risk diagram, in which daily changes are shown with ρ as the ordinate and IA_{14} as the abscissa, has been demonstrated to be a tool of great value for rapidly presenting and comprehending the evolution of the pandemic in a particular country or region. The greater ρ and IA_{14} are, the greater the epidemiological risk. This allows us to assign a number of colors to the background of the diagram as a function of the product of the two measures (EPG): from green to red with increasing complexity of the situation, with red representing situations in which it is difficult to control propagation merely through study of contacts.

Analysis of the data to comprehend and assess containment actions

In the framework of data analysis it is important to be able make predictions concerning the behavior of the system and to assess actions taken to control this behavior. We need to be able to quantify the effects of actions to be taken in order to determine whether or not they are appropriate.

The beginning of the school year is an enormous challenge in a pandemic. As a function of the incidence we have calculated how many school groups will need to be isolated if the incidence of the illness continues in a particular community, and we have been able to assess various scenarios in response to the degree of infection that we might encounter[6,7].

*When the traceable chains of infection are broken, transmis*sion *runs out of control through the community. In this circumstance, one useful tool is community screening. This entails an enormous human effort and financial cost, so it is essential that the results be of value. Our group has analyzed the data from a number of community screening campaigns, but at present it is too soon to be able to make an objective assessment of them. Nevertheless, the preliminary results*

las acciones que se realizan para poder determinar si son o no adecuadas.

El inicio del curso escolar es todo un reto en situación de pandemia. En función de la incidencia hemos calculado cuántos grupos escolares se verán confinados si se mantiene la incidencia en determinada ciudad, y hemos podido evaluar diferentes escenarios en función del grado de contagios que podemos encontrar[6,7].

Cuando las cadenas de contagios se pierden, la transmisión se extiende por la comunidad sin control. En esta situación, una de las herramientas útiles es la realización de cribajes comunitarios. Esto supone un enorme esfuerzo económico y humano, por lo tanto, es necesario que los resultados demuestren su interés. Desde el grupo analizamos los datos de diferentes campañas de cribajes comunitarios, probablemente en estos momentos aún no ha transcurrido suficiente tiempo para poder hacer una valoración objetiva. Aun así, los resultados preliminares son bastante positivos. Es adecuado utilizar esta estrategia cuando la incidencia es alta. Hay dos tipos de situación donde actuar, en una gran ciudad o en un barrio, y en una localidad pequeña o en una empresa grande o una escuela,... Tanto en un caso como otro los resultados preliminares dan buena nota a las campañas de cribajes comunitarios, en un barrio de una ciudad pueden servir primero para detener la expansión incontrolada de la pandemia y posteriormente para iniciar una mejora, aunque hay que tener muy claro que no son útiles sin un trabajo diario e intenso de diagnóstico y estudio de contactos posterior, tal como observamos en Terrassa, una ciudad catalana de más de 200.000 habitantes (8). En localidades pequeñas o en empresas los resultados de los test masivos pueden ser espectaculares, consiguiendo acabar con la transmisión, tal como hemos observado en Torregrossa una pequeña localidad de unos 2.200 habitantes donde el test masivo llevó a cero el número de casos[8].

Trabajo de investigación de los próximos años

A pesar de las quejas, fundamentadas, de unos y otros sobre el acceso y la calidad de los datos, hemos de reconocer que desde el punto de vista científico estamos siendo unos privilegiados, estamos viviendo por primera vez una pandemia con abundante información desde su inicio. Las autoridades sanitarias y los grupos de investigación han compartido muchísima información prácticamente en el mismo momento que la disponían. Esto ha sido fundamental para la lucha contra la pandemia en todos los niveles, desde los métodos de diagnósticos hasta los tratamientos, desde los canales de contagio hasta la letalidad... Actualmente

appear promising. It is appropriate to use this strategy when the incidence level is high. There are two settings in which action must be taken: a large city, or one of its neighborhoods, or a smaller location, such as a village, a large company site, or a school. In both cases the preliminary results are favorable to community screening. In a city neighborhood it can serve to reign in uncontrolled expansion of the pandemic and then afterwards contribute towards improvement, although we must be clear that the method is of no use without daily, and intensive, diagnostic work and follow-up of contacts, as we saw in the case of Terrassa, a city in Catalonia with a population of 200,000[8]. In smaller localities or in companies the results of massive testing can be spectacular, shutting down transmission, as we saw in Torregrossa, a small town of 2,200 inhabitants where mass testing reduced the number of cases to zero[8].

Investigative work in the coming years

Despite complaints based on access to and quality of data, we must admit that from a scientific point of view we are privileged in experiencing a pandemic from the outset that is replete with abundant information. The healthcare authorities and research groups have shared a great deal of information with each other from the instant in which it became available. This has been an essential element in the struggle against the pandemic at every level, from diagnostic methods to treatment, and from infection channels to study of the lethality of the illness. At present there is an enormous accumulation of data, inviting extensive analysis in the coming years.

The evolution of the pandemic in many European countries has to date moved through four phases: an initial phase with the odd imported case, a phase of large initial growth, a phase in which the incidence is maintained at a low level for weeks, and then a second phase of large growth. Reaching an understanding of this behavior in the four phases represents an enormous challenge. There is a need to develop new models, such as those based on agents, in order to be able to understand each of the phases, and it will also be necessary to take advantage of other data which to date have been insufficiently explored, such as analysis of waste water. An additional challenge from the mathematical perspective is understanding how outbreaks are propagated spatially, both in the behavior similar to diffusion at short distances and large-scale transport. We need to learn how the virus spreads between adjoining streets and neighborhoods, and also between one city and the next. We have seen how high incidence in a city such as L'Hospitalet can first be propagated in Barcelona, which adjoins it, and then later in more distant Sabadell and Terrassa. Still later we saw growth in yet more distant locations such as Mollet del Vallès and Granollers.

son accesibles una enorme cantidad de datos que requerirán un extenso análisis durante los próximos años.

La evolución de la pandemia en muchos países europeos hasta ahora ha tenido 4 fases: una inicial donde probablemente había sólo algunos casos de importación, el gran crecimiento inicial, una etapa donde se logró que la incidencia fuera baja durante unas semanas y un segundo gran crecimiento. Entender el comportamiento del sistema en estas cuatro fases es todo un reto. Será necesario desarrollar nuevos modelos, como modelos basados en agentes, para poder entender cada una de estas etapas, y habrá que aprovechar otros datos que hasta ahora no han sido demasiado explotadas como los análisis de las aguas residuales. Otro reto de interés desde el punto de vista matemático es entender cómo se propagan los brotes en el espacio. Un comportamiento con semejanzas con la difusión a distancias pequeñas junto con transporte a gran escala. Deberemos estudiar cómo se ha producido la difusión entre calles y barrios cercanos, o el transporte entre ciudades. Hemos observado como una alta incidencia en una ciudad como puede ser L'Hospitalet se propaga primero en Barcelona y posteriormente a ciudades más lejanas como Sabadell y Terrassa, y como más tarde observamos el crecimiento en ciudades aún más lejanas como Mollet del Vallés o Granollers.

Disponemos de datos de movilidad obtenidas por telefonía móvil. En resultados previos hemos podido constatar la existencia de importantes relaciones entre movilidad y velocidad de crecimiento de la pandemia[9].

Y estos temas que hemos apuntando son tan sólo la punta del iceberg de todo el trabajo que quedará por hacer en EM para entender la pandemia que seguiremos viviendo por mucho tiempo.

Agradecimientos

El trabajo descrito en esta editorial ha sido realizado por el equipo de investigación BIOCOM-SC. Sin Martí Català, Enric Álvarez y Sergio Alonso nada habría sido posible. El trabajo realizado ha recibido soporte del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades and FEDER PGC2018-095456-B-I00.

We have data on mobility obtained via mobile telephones. In earlier results we noted the existence of significant relations between mobility and the rate of growth of the pandemic (9).

The topics we have touched upon here are merely the tip of the iceberg of the work that needs to be carried out in ME in order to achieve a better understanding of the pandemic that we will be living with for some time to come.

Acknowledgements

The study described here was carried out by the BIOCOM-SC research team. Without Martí Català, Enric Álvarez, and Sergio Alonso none of this would have been possible. The work carried out received support from the Ministry of Science, Innovation, and Universities, and from FEDER PGC2018-095456-B-I00.

Bibliografía / Bibliography

1. Frauer B, 2017. Mathematical epidemiology: Past, present, and future. Infectious Disease Modelling 2(2), 113-127. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.02.001
2. Català M, Alonso S, Álvarez E, Cardona PJ, López D, Prats C, 2020. Uso de modelos para el análisis y la predicción de la dinámica epidemiològica. Enfermedades Emergentes 19(2), 124-126.
3. Català M, Alonso S, Álvarez E, López D, Cardona PJ, Prats C, 2020. Empiric model for short-time prediction of COVID-19 spreading. Plos Computational Biology, en prensa. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20101329v1.full.pdf
4. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Successive outbreaks. Iran as a case study. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 97, 5-9. Disponible en: https://upcommons.upc.edu/handle/2117/192422
5. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Different measurements of epidemics speed propagation. On the meaning of a basic reproductive number in a non-disperse epidemics. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 102, 5-7. Disponible en: https://upcommons.upc.edu/handle/2117/193037
6. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Re-opening schools in times of pandemics (II). Effects of the ratio of students per classroom in schools vs probability of contagion inside the school. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 126, 6-9. Disponible en: https://upcommons.upc.edu/handle/2117/328695
7. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Re-opening schools in times of pandemics (I). Schools as a reflection of the community. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 125. 5-9. Disponible en: https://upcommons.upc.edu/handle/2117/328694
8. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Evaluation of the effects of mass PCR screening campaigns. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 124, 5-8. Disponible en: https://biocomsc.upc.edu/en/shared/20200904_report_124.pdf
9. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D, 2020. Mobility: the key parameter during COVID-19 expansion. In: Analysis and prediction of COVID-19 for different regions and countries, report 48, 6-7. Disponible en: https://upcommons.upc.edu/handle/2117/186011

Brote de Hepatitis A, Santiago de Cali, Colombia: un estudio de casos y controles pareado

Duban Quintero[1], Gabriela Arturo[2], Claudia Muñoz[3], Paola León[3], Oscar Pacheco[3], Isneyda Cabezas[4], Stella Murillo[4]

[1]Profesional en entrenamiento en epidemiología de campo -FETP Colombia. Vigilancia en Salud Pública, Secretaria Departamental de Salud del Cauca. [2]Referente Hepatitis A. Grupo de Vigilancia del Comportamiento de los eventos de interés en salud pública. Secretaria de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, Colombia. [3]Tutor programa en epidemiología de campo - FETP Colombia. Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. [4]Profesional vigilancia en salud pública. Grupo de Vigilancia del Comportamiento de los eventos de interés en salud pública, Secretaria de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, Colombia.

Resumen

Introducción: La incidencia de Hepatitis A en Colombia en 2018 fue 4,7 casos/100.000 habitantes. La Secretaría de Salud de Cali reportó un aumento inusual de casos en julio/2019.
Objetivo: identificar fuentes de infección del agente causal, factores de riesgo y recomendar medidas de control y prevención.
Material y método: Estudio de brote en Santiago de Cali con diseño descriptivo y de casos y controles pareados. Fueron revisados datos de vigilancia hasta la semana epidemiológica 32 de 2019. Se realizó detección molecular del virus. Se parearon 41 casos y controles por barrio. Se realizó curva epidémica, distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, tasas de ataque, Odds Ratio (IC 95%, p<0,05) y regresión logística.
Resultados: Se notificaron 374 casos y 174 mediante búsqueda activa. El 63,1% fueron hombres, mediana de edad 26 (RIQ:19-36). La tasa de ataque fue 15/100.000 habitantes. Se identificó genotipo I subgenotipo A. Principales síntomas: ictericia, malestar general, anorexia 93% (38/41) y coluria 90% (37/41). Se identificaron factores de riesgo: ser hombre (OR:4,18; IC95%:1,66-10,56), comer alimentos en establecimientos ambulantes (OR:3,60; IC95%: 1,33-9,69) y asistir más de cinco horas a instituciones con alta concentración de personas como escuelas y batallones (OR:12,48; IC95%: 2,63-58,99). Se realizaron acciones de control a nivel intersectorial.
Conclusiones: Se confirmó brote de hepatitis A. El principal factor de riesgo fue asistir a instituciones cerradas. Se requiere fortalecer acciones integrales para disminuir cadena de transmisión.

Palabras clave:
Hepatitis A. Brote. Factores de riesgo. Prevención y control. Epidemiología.

Outbreak of hepatitis A in the municipality of Santiago de Cali, Colombia, 2019: a matched case-control study

Summary

Introduction: The incidence of hepatitis A in Colombia in 2018 was 4.7 cases per 100,000 inhabitants. The Health Department of Cali (Valle del Cauca) reported unusual increase of cases in July 2019.
Objective: To identify the source of infection of causal agent, risk factors and to advise prevention and control measures.
Material and methods: Outbreak study and matched case-control study. Surveillance data was reviewed. We conducted molecular detection of the virus. Forty-one cases and controls were matched by neighbourhood. Epidemic curve, frequency distribution, measures of central tendency and dispersion, attack rates, Odds Ratio and logistic regression were calculated.
Results: 374 cases were reported by routine surveillance and 147 by active search. 63.1% were men, median age 26. Attack rate was 15 per 100,000 inhabitants. Genotype I sub-genotype A was identified. Symptoms: jaundice, malaise, anorexia 93% (38/41); coluria 90% (37/41). Risk factors were identified: being male (OR:4,18; IC95%:1,66-10,56); eating from street food vendors (OR:3,60; IC95%: 1,33-9,69) and to reside in overcrowded facilities (OR:12,48; IC95%: 2,63-58,99). Control actions were carried out at the intersectoral level.
Conclusions: An outbreak of hepatitis A was confirmed. The main risk factor is overcrowding housing. It is necessary to strengthen integral actions to stop the chain of transmission.

Key words:
Hepatitis A. Disease outbreaks. Risk factors. Prevention & control. Epidemiology.

Correspondencia: Duban Quintero
E-mail: duban.quintero@saludcauca.gov.co

Antecedentes

La hepatitis A se relaciona con bajas condiciones de saneamiento sanitario y es un indicador de mejoramiento de la calidad de vida, niveles de educación y desarrollo socioeconómico[1]. Se identifican diferentes patrones de la enfermedad que están determinados directamente por las condiciones de higiene y saneamiento en las regiones, como la edad de los pacientes y la inmunidad[2]. El virus de la hepatitis A (VHA) se transmite principalmente por vía fecal-oral, es común que se presente la transmisión cuando la persona encargada de preparar los alimentos tiene las manos contaminadas con residuos de materia fecal. La transmisión por fuentes de agua no es frecuente, no obstante, puede presentarse por la contaminación por aguas residuales o por el abastecimiento de agua insuficientemente tratada[3]. El uso de drogas inyectadas, así como el sexo oral, anal y las transfusiones de sangre, son otros mecanismos de transmisión del VHA recientemente identificados[4,5].

A nivel global se presentan anualmente 1,5 millones de casos clínicos de hepatitis A; sin embargo, el número de casos puede llegar a ser diez veces mayor. Las regiones o países se clasifican por tener una endemicidad alta, intermedia y baja para hepatitis A; las áreas de alta endemicidad incluyen la mayor parte de África, Asia y América Central y del Sur[2]. Las epidemias asociadas con agua o alimentos contaminados se presentan continuamente, entre 2016 y mayo de 2020 en EEUU, 33 estados reportaron brotes con más de 32.312 personas afectadas, 19.740 hospitalizados y 324 muertes[6].

En los países desarrollados con niveles altos de saneamiento, los niveles de endemicidad son bajos en países como Nueva Zelanda y Canadá, mientras que la población en países de bajos ingresos tienen altos niveles de endemicidad y las regiones de ingresos medios presentan niveles intermedios y bajos[7]. En América Latina, los niveles más altos de anticuerpos han sido hallados en México (81%) y en República Dominicana (89%). La seroprevalencia de anti-HAV fue significativamente mayor en mujeres que en hombres y superior en grupos socioeconómicos bajos, afectando adolescentes y adultos[8,9].

Las mejoras en los programas de salud pública, las condiciones de saneamiento básico y las acciones de vacunación, han tenido un impacto en los patrones epidemiológicos de la infección por VHA en América Latina[9,10]. Los reportes en América Latina y el Caribe registran 119 millones de casos; 31 millones sintomáticos y 340.000 defunciones cada año[11]. En la región andina se han reportado brotes por VHA y se ha documentado que la exposición en edades más tardías aumenta el riesgo de brotes a nivel local[2]. La endemicidad es media en: Argentina, Brasil, Uruguay, Chile y la endemicidad es alta en países como México, República Dominicana y Nicaragua[8,9].

En Colombia, la hepatitis A continúa siendo un importante evento de interés en salud pública, la vigilancia epidemiológica que se ha implementado es una herramienta que permite caracterizar el comportamiento del evento a nivel nacional, departamental y local, estableciendo medidas de prevención y control. Desde el 2000 hasta el 2013 se notificaron en el país en promedio 5.187 casos anuales, y en los últimos tres años (2016-2018) se ha observado tendencia a la disminución con un promedio de 1.629 casos[12,13]. Los departamentos que notifican el mayor número de casos son Antioquia, Bogotá, Norte de Santander, Valle del Cauca, Caldas, Santander y Cundinamarca. En 2018 la tasa de incidencia nacional fue de 4,7 casos /100.000 habitantes y en Santiago de Cali fue de 12,4/100.000 habitantes. El mayor número de casos se registra en el sexo masculino y en afiliados como contribuyentes al sistema de salud, siendo la modalidad de afiliación predominante en el país[13].

En 2015 se notificaron 81 casos de hepatitis A, en 2016 se notificaron 77 casos y en 2017, 125 casos. Desde 2018, en Santiago de Cali, Colombia, se ha identificado el aumento de la notificación de casos de hepatitis A con respecto a los tres últimos años con un reporte de 302 casos, se presentaron cinco brotes familiares y uno institucional. Para 2019 se notificaron tres brotes familiares y dos brotes en instituciones educativas, en los que se realizaron pruebas virológicas en agua, en uno de estos brotes se encontró circulación de Hepatitis A y enterovirus en la red interna de agua.

La Secretaría de Salud Pública de Santiago de Cali informó el aumento inusual de casos de Hepatitis A los primeros días de julio de 2019 en comunas específicas relacionadas con colegios. Se revisó el canal endémico confirmando la existencia de un brote de Hepatitis A. Se generó respuesta de investigación y control del brote en coordinación con la Secretaría de Salud Pública de Santiago de Cali, Secretaría Departamental de Salud del Valle y el Instituto Nacional de Salud (INS), con los objetivos de identificar fuentes de infección del agente causal, factores de riesgo y recomendar medidas de control y prevención.

Material y método

Estudio de brote realizado en dos fases: estudio descriptivo de 374 casos notificados de hepatitis A, en el Sistema de Vigilancia de Salud Pública (Sivigila) hasta la semana epidemiológica 32 de 2019 y estudio de 41 casos y controles pareado.

Se utilizó la siguiente definición de *caso probable de hepatitis A:* paciente con malestar general, anorexia, náuseas y molestias abdominales, con alteración en pruebas de función hepática, no atribuible a otras causas, acompañado, o no, de fiebre, ictericia,

coluria, acolia o dolor en hipocondrio derecho, que resida o trabaje en el Municipio de Cali, durante el periodo comprendido entre el primero de enero, hasta el 10 de agosto de 2019.

Control: persona de cualquier grupo de edad, que no hubiese presentado síntomas durante el periodo comprendido entre el primero de enero y el 10 de agosto de 2019. El control fue domiciliario y seleccionado en la casa contigua a la vivienda del caso, siguiendo las manecillas del reloj.

Recolección de datos del brote

Se realizó la caracterización epidemiológica de los casos de hepatitis A utilizando la notificación al Sivigila de enero a agosto de 2019, se ubicaron espacialmente los casos en un mapa georeferenciándolos.

Se realizó la Búsqueda Activa Institucional (BAI) a través del Sistema de información de apoyo a la notificación e investigación de eventos de interés en salud pública (SIANIESP) y del aplicativo SIMON (Sistema de Monitoreo), una herramienta de soporte de vigilancia para la gestión de la información, mediante revisión de registros individuales de prestación de servicios en salud (RIPS) de las 168 Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD) y de las Unidades Informadoras (UI) de la ciudad, con el fin de verificar la correspondencia con Sivigila y de los diagnósticos relacionados con Hepatitis A reportados de enero a agosto de 2019.

Se realizó un muestreo aleatorio de los casos de hepatitis A, con nivel de confianza del 95% y error del 5%. Se realizó Búsqueda Activa Comunitaria (BAC) en la manzana alrededor de los casos seleccionados. Se utilizó un instrumento que incluyó datos generales de la persona, antecedentes clínicos y epidemiológicos, principales síntomas, condiciones de acceso y atención en salud.

Se tomaron seis muestras de agua del acueducto del municipio en cuatro puntos de bocatoma que se enviaron al INS para realizar reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para identificación del virus de Hepatitis A y se realizaron seis visitas de seguimiento a las instituciones con redes internas que tuvieron deficiencias en la calidad del agua. Asimismo, según lineamiento del laboratorio de salud pública del INS, se enviaron cinco muestras de suero de pacientes diagnosticados con Hepatitis A para realizar detección molecular de virus de hepatitis, mediante amplificación de genoma viral por reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos.

En los cinco barrios que concentraban 41 pacientes confirmados con hepatitis A (Nueva Floresta, Villa Colombia, Atanasio Girardot, Santa Fe y Chapinero), se realizó un estudio de casos y controles pareado. Se seleccionó un control por caso, pareando por barrio. El personal de salud obtuvo la información mediante entrevista presencial. Las variables que se recogieron fueron: fecha de nacimiento, sexo, edad, nacionalidad, barrio, ocupación, servicios públicos, hábitos alimenticios, hábitos de higiene, antecedente de viaje, prácticas sexuales, adicionalmente para los casos se indagó sobre signos y síntomas, fecha de inicio de síntomas y hospitalización.

Se indagó sobre la asistencia o permanencia en instituciones cerradas definidas como instituciones de alta concentración de personas como colegios, guarderías o batallones donde las personas permanecen diariamente más de cinco horas.

Análisis de la información

Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó curva epidémica y tasas de ataque por edad, sexo y comuna. Se revisaron pruebas de laboratorio de los casos positivos para Hepatitis A. Los datos se organizaron en tablas, gráficos y mapas.

Respecto al estudio de casos y controles, se identificación factores de riesgo por medio del cálculo de *Odds Ratio* pareados con intervalo de confianza del 95%, con valor p de <0,05. Se realizó regresión logística para los factores de riesgo con asociación.

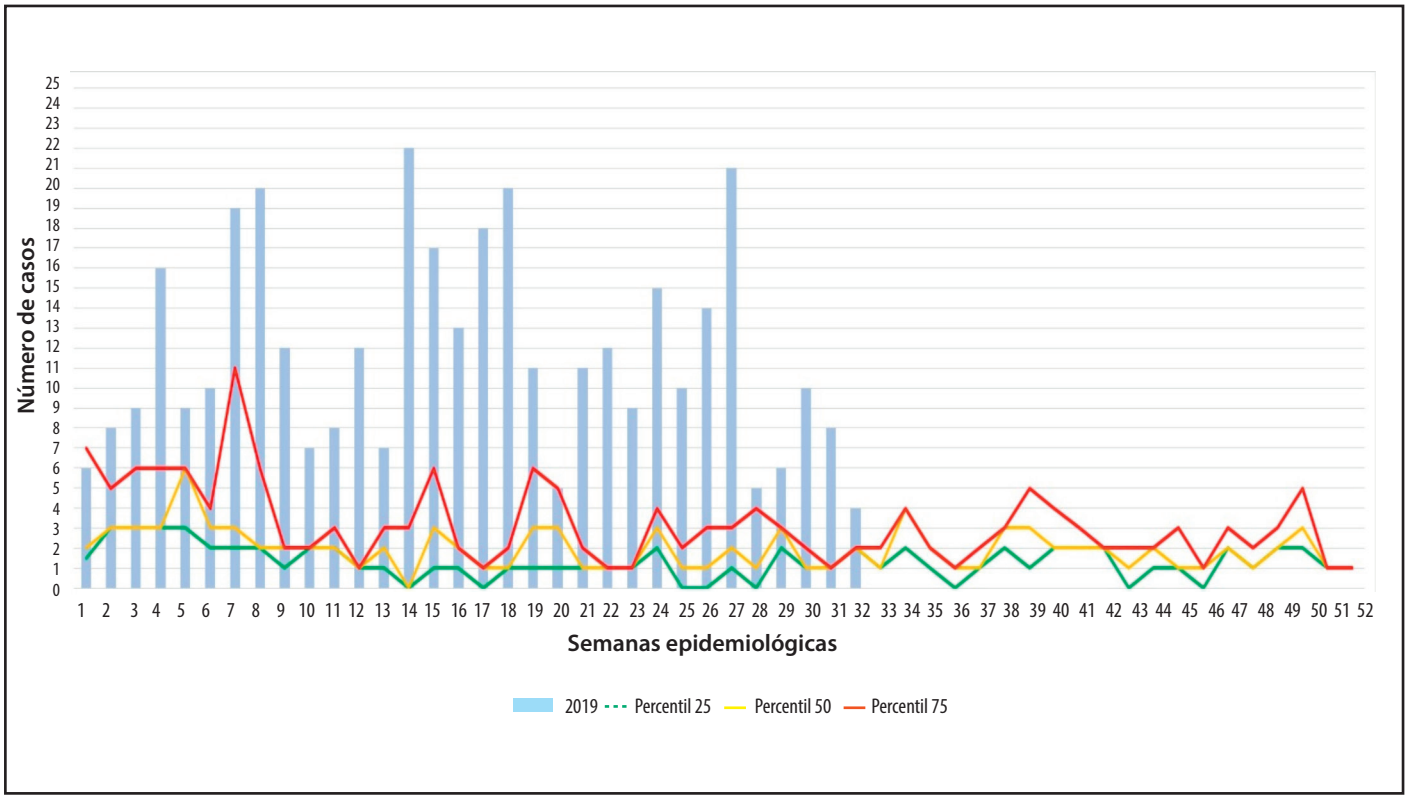
Consideraciones éticas

El estudio se realizó de conformidad con la de declaración de Helsinki y de acuerdo a la resolución 008430 de 1993 y se clasificó como un estudio sin riesgo, respetando el principio de proporcionalidad y los derechos del sujeto mediante consentimiento informado y respeto a la libertad del individuo, se garantizó la confidencialidad de la información de los pacientes y las bases de datos de casos y controles fueron anonimizadas, la base se conservará cinco años como mínimo en el programa de entrenamiento en epidemiología de campo. Los resultados anonimizados se difundieron con los tomadores de decisiones con el fin de proporcionar un insumo útil para formular acciones de salud pública. Se brindaron recomendaciones sobre acciones de prevención y control del evento en la ciudad.

Resultados

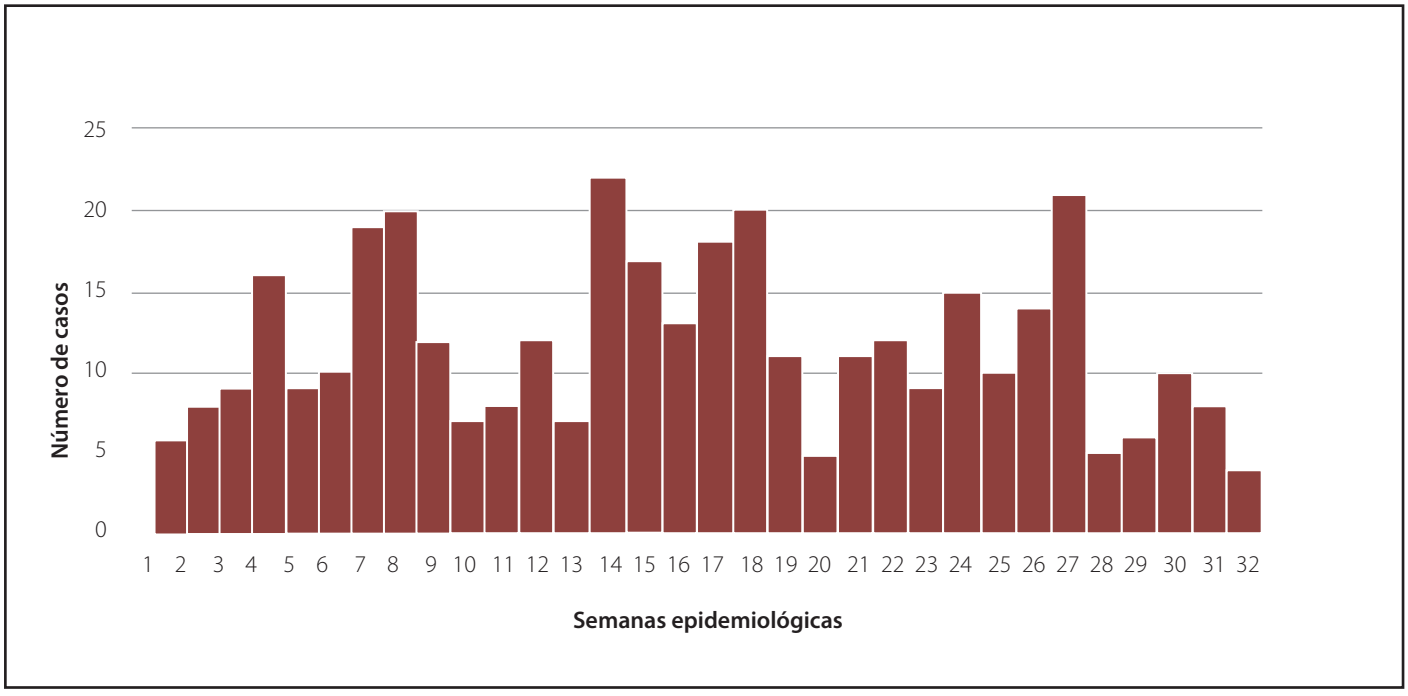
Se evidenció situación de brote de Hepatitis A durante las semanas 1-32 de 2019 en forma continua en el municipio de Santiago de Cali (Figura 1). La curva epidémica presenta ondulaciones que demuestran una transmisión propagada. Las semanas epidemiológicas en que más casos se notificaron fueron la 14 y la 27, aunque también se observan picos en las semanas 7, 8, 17 y 18 (Figura 2).

Figura 1. Canal endémico de Hepatitis A, Santiago de Cali, Valle del Cauca, 2012-2019.



Fuente: Instituto Nacional de Salud- Sivigila 2012-2019.

Figura 2. Curva epidémica del brote de Hepatitis A, Santiago de Cali, Valle del Cauca, 2019.



Fuente: Sivigila, Santiago de Cali a semana epidemiológica 32, 2019.

Tabla 1. Casos notificados de Hepatitis A según variables sociales y demográficas, Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia, semanas epidemiológicas 1 a 32, 2019.

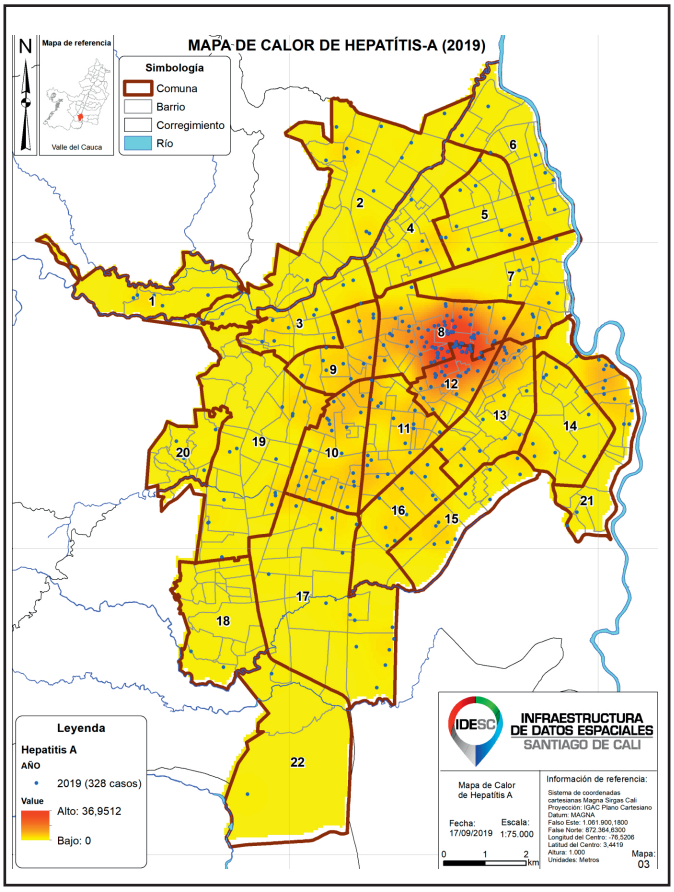
Variable	Categoría	Casos	%
Sexo	Femenino	138	36,9
	Masculino	236	63,1
Grupos de edad	0-4	1	0,3
	5-9	13	3,5
	10-14	30	8,0
	15-19	57	15,2
	20-24	68	18,2
	25-29	62	16,6
	30-34	32	8,6
	35-39	46	12,3
	40-44	27	7,2
	45-49	16	4,3
	50-54	7	1,9
	55-59	5	1,3
	Más de 60 años	10	2,7
Régimen	Contributivo	271	72
	Subsidiado	61	16
	Especial	6	2
	No Afiliado	33	9
	Indeterm./ Pendiente	3	1
Pertenencia étnica	Raizal	1	0.27
	Afrocolombiano	1	0.27
	Otro	372	99.47
Área de procedencia	Cabecera Municipal	337	90
	Rural	12	3
	Sin dato	25	7
Hospitalización	Si	148	39,6
	No	226	60,4
	Total	374	100

Fuente: Sivigila, Santiago de Cali a semana epidemiológica 32, 2019.

Hasta la semana epidemiológica 32 de 2019 se notificaron al Sivigila 374 casos de Hepatitis A, de los que 236 (63,1%) corresponden al sexo masculino; en el grupo de 20 a 24 años se reportaron 68 casos (18,2%), seguido por el grupo de 25 a 29 años con 62 casos (16,6%), 15 a 19 años con 57 casos (15,2%) y 35 a 39 años con 46 casos (12,3%). La mediana de edad fue de 26 (RIQ:19-36). Se hospitalizaron a 148 (39,6%) pacientes. Los residentes en la cabecera municipal fueron 337 (99,7%) y los afiliados como contribuyentes fueron 271 casos (72%) (Tabla 1).

La incidencia en Cali en agosto de 2019 es de 15 por cada 100.000 habitantes. El grupo de edad que presenta mayor incidencia es el de 20-24 años con 33,4 casos/100.000 habitantes. Respecto al sexo, la incidencia en hombres fue de 23 casos/100.000 habitantes y en mujeres fue de 13 casos/100.000 habitantes.

Figura 3. Casos notificados de Hepatitis A por comuna, Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia, semanas epidemiológicas 1 a 32, 2019.



El 97% de los casos fueron clasificados con nacionalidad colombiana, un caso de nacionalidad francesa y nueve casos de nacionalidad venezolana, correspondiente al 3%. Las comunas que presentan la mayor tasa de ataque fueron la comuna ocho con 69,7 casos por 100.000 habitantes y la comuna 12, con 58,9 por cada 100.000 habitantes (Figura 3).

Se realizó BAC en los barrios que concentraban el mayor número de casos, se visitaron 40 manzanas en cinco barrios y 91 hogares, se encontraron 42 casos que cumplían con la definición de caso. En la BAI mediante correspondencia de los registros de salud y Sivigila, se identificaron 132 casos por Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud con diagnóstico CIE10 de Hepatitis A (B15.0 y B15.9). En total se encontraron 174 casos por búsqueda activa de hepatitis A que no se encontraban notificados al Sivigila, con lo que se identificó un subregistro de casos del 32% en la ciudad.

En el estudio de casos y controles se realizó la entrevista a 82 personas (41 casos y 41 controles), la mediana de edad fue de 43 (RIQ:24-62). El 56% eran hombres; el 99% de las personas

Tabla 2. Factores de riesgo para hepatitis A. Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia, 2019.

Factores	OR (IC 95%)	Valor p	Análisis de regresión*
Sexo masculino	4,18 (1,66-10,56)	0,0037	3,63 (1,27-10,35)
Trabaja o asiste a una guardería, colegio o institución cerrada	12,48 (2,63-58,99)	0,0003	11,36 (2,23-57,65)
Tuvo contacto con niños o trabajadores de instituciones cerradas	2,33 (0,60-9,02)	0,2265	
Tuvo contacto con una persona enferma de hepatitis A	2,00 (0,68-5,85)	0,2101	
Realizó un viaje al extranjero en los últimos 6 meses	0,66 (0,11-3,98)	0,6562	
Los servicios sanitarios en su hogar son adecuados	2,00 (0,50-7,99)	0,3437	
En su hogar hierven el agua	1,50 (0,61-3,66)	0,3833	
Consume alimentos en establecimientos ambulantes	3,60 (1,33-9,69)	0,000	3,42 (1,20-9,77)
Consume mariscos crudos	1,75 (0,51-5,97)	0,3876	
Consume verduras y frutas crudas	1,57 (0,60-4,05)	0,3592	
Consume agua de la red pública directamente	2,66 (0,70-10,05)	0,1459	
Realiza lavado de manos después de usar el baño	0,11 (0,00-2,06)	0,0625	
Está vacunado contra la hepatitis A	0,75 (0,16-3,35)	0,7875	

* Análisis multivariado con regresión logística binaria.
Fuente: Trabajo de campo casos y controles, 2019.

pertenecían al nivel intermedio de ingresos socioeconómicos; el 34,1% residían en el barrio Nueva Floresta y el 24,4% en el barrio Chapinero. Los signos y síntomas de hepatitis A que reportaron los casos fueron: ictericia, malestar general, anorexia con el 93% (38/41), coluria 90% (37/41) y dolor abdominal 83% (34/41).

Los factores de riesgo para hepatitis A que se identificaron mediante el cálculo de OR, son: ser hombre (OR:4,18; IC95%:1,66-10,56), comer alimentos en establecimientos ambulantes (OR:3,60; IC95%: 1,33-9,69) y asistir a instituciones cerradas tipo colegios, batallones, guarderías (OR:12,48; IC95%: 2,63-58,99).

Se realizó regresión logística considerando las variables significativas como factores de riesgo para hepatitis A. Los resultados fueron similares y las asociaciones fueron estadísticamente significativas. Este modelo indica que ser hombre, comer alimentos en establecimientos ambulantes y asistir a instituciones cerradas, está asociado a enfermase de Hepatitis A (Tabla 2).

Hallazgos de laboratorio

Los resultados de las seis muestras de agua fueron negativas para Hepatitis A en las fuentes hídricas de la ciudad correspondientes a aguas crudas provenientes de la estación de tratamiento de agua potable; sin embargo; en dos fuentes hídricas se encontró enterovirus positivo.

Se realizaron nueve visitas de seguimiento a instituciones educativas que presentaban casos positivos. Se tomaron muestras para calidad del agua en seis instituciones que tuvieron deficiencias en la calidad del agua. En dos instituciones se identificó para enterovirus y hepatitis A respectivamente. Se realizaron visitas para verificar las acciones de limpieza y desinfección de redes internas de las instituciones.

Mediante la detección molecular de virus de hepatitis se identificó genotipo I subgenotipo A en cinco muestras en suero de pacientes diagnosticados con Hepatitis A.

Respecto a la revisión de las variables de laboratorio para Hepatitis A, se encontraron tres tipos de muestra: sangre total, suero y agua; y tres tipos de pruebas: IgM, PCR y Anti VHA IgM. De los 374 casos notificados al Sivigila hasta la semana epidemiológica 32, se consignó la realización de prueba para la detección de anticuerpos IgM de Hepatitis A en 295 casos (79%).

Medidas de control del brote

Entre junio y agosto de 2019 se abordaron todas las intervenciones de atención de brotes establecidas en el protocolo de vigilancia en salud pública de Hepatitis A del Instituto Nacional de Salud, tanto a nivel individual como colectivo[12]. A nivel interinstitucional e intersectorial se realizaron mesas de trabajo entre las diferentes líneas de la Secretaría de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali y las demás dependencias de la Alcaldía.

Se divulgó información relacionada con la situación epidemiológica del evento Hepatitis A. Para el abordaje integral se contó con el direccionamiento del INS y la Secretaria de Salud departamental del Valle del Cauca. Se invitó a participar de las reuniones a las Empresas municipales de Cali, al Acueducto, a Migración Colombia, y a la Organización Internacional para las Migraciones (OIM), considerando la alta afluencia de migrantes venezolanos, que a pesar de no estar notificados como enfermos

en las comunas donde se localizaban los casos, tenían puestos ambulantes de venta de comidas que no cumplían con prácticas higiénicas adecuadas. Así mismo se encontraban niños escolarizados recientemente de población migrante.

Se realizó intervención en vacunación con Hepatitis A en las poblaciones de riesgo no cubiertas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones, priorizando a mayores de siete años pertenecientes a cinco instituciones educativas donde se presentaron casos y la población escolar migrante objeto de vacunación con esquema incompleto, así como al grupo de manipuladores de alimentos de los restaurantes escolares, los vendedores ambulantes de comida de los sitios cercanos a los casos en los barrios, la población habitante de calle, población LGBTI (Lesbianas, Gay (hombre homosexual), Bisexuales, Transgeneristas e Intersexuales), población con VIH. Se realizó asesoría técnica, capacitaciones y eventos masivos orientados al manejo clínico y epidemiológico de la enfermedad dirigido a profesionales de salud de las UPGD para fortalecer el diagnóstico, las medidas preventivas y la notificación al Sivigila.

Durante el brote, se realizaron acciones a través del Programa de Escuelas Saludables se realizó capacitación masiva en medidas preventivas de la Hepatitis A con docentes de Instituciones Públicas y Privadas de la ciudad. Se informó al Programa de Alimentación Escolar (PAE) de la Secretaría de Educación sobre la necesidad de intensificar medidas preventivas ante esta enfermedad y sobre la importancia de la vacunación en la población objeto del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en las instituciones educativas. El PAI tiene como propósito aumentar la protección de la población colombiana ante la presencia de enfermedades Inmunoprevenibles, ofertar el servicio de vacunación de manera gratuita en el territorio nacional y cumplir con los planes de control, eliminación y erradicación de las enfermedades inmunoprevenibles. La población objeto son los niños menores de 1 año y hasta los 5 años, mujeres en edad fértil de 10 a 45 años, adultos mayores de 60 años y viajeros a zonas endémicas del país y fuera del país[14].

Para la intensificación de medidas en establecimientos de ventas en espacio público se realizó caracterización de los manipuladores de alimentos con el fin de vacunarlos, control en coreográficos y casas de lenocinio, tamización para Hepatitis C a mayores de 40 años por parte del Programa de Salud Sexual y Reproductiva (SSYR).

Se elaboraron boletines de prensa en el marco de la prevención de las hepatitis virales y se elaboró un folleto informativo sobre educación en salud y comunicación del riesgo. Estas actividades establecidas como medidas de control y prevención de la Hepatitis A se continuaron realizando con énfasis en la población de riesgo.

Discusión

Se presentó un brote de hepatitis A en Santiago de Cali en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica 1 a la 32 de 2019, con un aumento considerable de casos en las semanas epidemiológicas 14, 19 y 27. El comportamiento de los casos confirma una transmisión de persona a persona. Se descarta una fuente de origen común, y no se encontró como fuente de transmisión el agua de los acueductos. En el presente estudio se determinó que las fuentes de infección posiblemente fueron los alimentos de expendios ambulantes, los brotes se presentan por deficiencias en medidas higiénicas como el lavado de manos que genera la transmisión de una persona a otra.

El aumento de casos de hepatitis A en 2019 hasta la semana epidemiológica 32 superó la zona de epidemia del corredor endémico, el cual establece la tendencia del comportamiento del evento en la ciudad, posiblemente por varios factores, entre los que se considera el mejoramiento de la notificación al Sivigila y el seguimiento a cada UPGD de los casos sin notificar mediante el aplicativo en línea SIMON implementado en la ciudad en el 2019. Disponible en: https://salud.cali.gov.co:8502/produccion/vigepi/formularios/correlacion/login.php

En este estudio las acciones de vacunaciones implementadas, el trabajo comunitario, las mesas de trabajo intersectorial y las actividades educativas en los grupos de riesgo identificados permitirán posiblemente a largo plazo disminuir el número de casos afectando la epidemiología de enfermedad en la ciudad, similar a otros estudios que han identificado comportamientos epidemiológicos que pueden variar si se afectan los determinantes socioeconómicos en la población, las condiciones sanitarias y las acciones de vacunación[15].

La incidencia general fue de 15/100.000 habitantes, el grupo de edad más afectado fue el de 20 a 24 años con una incidencia de 33,4/ 100.000 habitantes, muy superior a lo reportado en un estudio en Estados Unidos entre 1994 y 2004 donde la tasa de incidencia estimada fue de 1,28 por cada 100.000 habitantes[16]. En este estudio la tasa de incidencia en el grupo de 5 a 14 años fue de 133 por cada millón de habitantes muy superior a lo registrado en un estudio realizado en Cataluña que estimo la incidencia y el riesgo relativo más alto en el grupo de edad de 5 a 14 años con 6,33 por cada millón de habitantes en el periodo 2000-2007[17]. La proporción de hospitalización también fue superior con un 39,6%, otros estudios reportan una proporción de casos hospitalizados de 3,5%[17].

El tener contacto con niños o trabajadores institucionalizados no fue un factor de riesgo significativo, sin embargo; se realizaron diferentes medidas preventivas como la capacitación a personal

docente, padres de familia y estudiantes sobre las características de la enfermedad, la importancia de la vacunación y las medidas de higiene. Se realizó la configuración epidemiológica de los brotes y jornadas de vacunación en las instituciones que presentaron casos.

La población más afectada fue de 20 a 39 años, evidenciándose un cambio en la epidemiología de la enfermedad, resultados que son contrarios a lo descrito en un estudio sobre hepatitis viral en comunidades de la Sierra Nevada de Santa Marta que vivían en condiciones clasificadas como deficientes en el que se describió una proporción de IgM anti-VHA del 98% al 100% en niños menores de 15 años, correspondiente a alta endemicidad[18]. En el 2012 se realizó un estudio en cinco ciudades de Colombia donde se halló una tasa de seroprevalencia de 29,8% en el grupo de 10 a 15 años de edad y se determinó la edad promedio de infección a los 11 años[19], situación que evidencia niveles de endemicidad altas en estas ciudades colombianas.

Respecto al sexo la incidencia fue mayor en hombres con 20 casos/100.000 habitantes, la mediana de edad fue de 26 (RIQ:19-36), comparado con otro estudio se encontró que los casos eran principalmente en hombres (90%) con una edad media de 35,8 años[5]. Uno de los factores de riesgo importantes es ser hombre posiblemente por las prácticas sexuales de riesgo; sin embargo, no es posible asegurarlo en este estudio. En los últimos años en Europa, diversos estudios registran brotes de hepatitis A que afectan principalmente a hombres adultos jóvenes, con mecanismo de transmisión sexual por práctica de relaciones sexuales con otros hombres[5,20-22].

A fin de resolver si la predominancia del sexo masculino en los casos podría estar relacionada con el comportamiento sexual, se procesó un análisis pareado con variables como antecedentes de relaciones sexuales con enfermos de hepatitis A, o antecedente de contacto sexual o anal, y en ninguno de los casos esos antecedentes fueron significativos para ningún grupo, se puede afirmar que no fue factor de riesgo en este estudio.

Una de las limitaciones del estudio, es que el sistema de vigilancia de Colombia no contempla la ficha de notificación de datos complementarios, el diligenciamiento de variables que permitan identificar prácticas sexuales, orientación sexual y otros factores de riesgo importantes. En el estudio de casos y controles se aplicó un instrumento para identificar los factores de riesgo; sin embargo, se pudo presentar subregistro de la información de prácticas sexuales, ya que cada persona reportaba conductas de riesgo, donde se pudo omitir información por aspectos culturales o por temor, similar a lo documentado en estudios realizados en Alemania y España, en los cuales existió la posibilidad de ocultar la práctica de relaciones de riesgo para preservar la intimidad[5,21].

Por otra parte, las tasas de ataque en las comunas ocho y 12 fueron las más altas; en estos sectores se concentró el brote, y fue allí donde las autoridades de salud realizaron diversas acciones de control intersectoriales para limitar la cadena de trasmisión a través de educación en colegios a escolares y profesores, fortalecimiento de la notificación y la vigilancia, capacitación a personal de salud de las UPGD, vacunación a grupos de riesgo, educación a población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y estudio de muestras de agua; acciones similares a las documentadas en un estudio realizado en Inglaterra, donde se fortaleció la vigilancia de los casos de Hepatitis A en HSH, al igual que las recomendaciones de vacunación, actividades de educación y promoción de la salud, enlace con otras instituciones, uso de redes sociales y profilaxis a los contactos domésticos y sexuales después de la exposición[20].

Aunque en Colombia, la vacunación contra VHA se encuentra dentro del PAI, sólo se establece para menores de un año, dejando una gran proporción de población susceptible y por ende se presentan brotes en el país. Es necesario ampliar el panorama con estudios relacionados con la circulación de los genotipos y captar información epidemiológica complementaria para establecer acciones permanentes de prevención[15].

En otros países, el mejoramiento de las condiciones sanitarias ha permitido disminuir los casos y, al mismo tiempo han aumentado los sujetos susceptibles. La vacunación es una medida eficaz de salud pública que requiere mejoramiento en las coberturas para controlar los brotes mediante vacunación sistemática[22]. Realizar vacunación post-exposición al virus de la hepatitis A en la población escolar y en adultos jóvenes también es una medida efectiva para realizar control de los brotes; así como vacunar a los grupos de riesgo y ampliar la vacunación en la población susceptible, se configura como una medida para evitar la transmisión a largo plazo[2,23].

Es importante considerar que en la ciudad se identificó un aumento de migrantes venezolanos en las comunas donde se localizaban los casos quienes tenían puestos ambulantes de venta de alimentos con deficientes prácticas higiénicas, también se identificó niños escolarizados de población migrante. Los procesos migracionales en Santiago de Cali posiblemente pudieron incrementar los casos. El estudio de Nielsen y colaboradores ha puesto de relieve la importancia de considerar el factor migracional en relación con el origen de brotes de hepatitis A, evidenciando la importancia de la inmunización previa al desplazamiento y el asesoramiento antes de viajar a zonas endémicas de Hepatitis A, en el estudio mencionado se estimó que el 82% de todos los casos estudiados eran de nacionalidad española[24].

En la información registrada en Sivigila se identificaron deficiencias en la calidad del dato en algunas variables que son fundamentales para el análisis epidemiológico, se requiere que los referentes Sivigila a nivel local realicen pre crítica de las fichas para verificar calidad del dato, haciendo énfasis en barrio, comuna, teléfono y estrato, con el fin de enfocar las intervenciones de información, educación y comunicación; como también las acciones de control en salud pública, que incluyen saneamiento básico y vacunación a la población susceptible.

A través de las acciones de la vigilancia activa en las instituciones de salud y en la comunidad, en este estudio se identificó un subregistro mayor del 30%, superior a lo documentado en otros estudios[9]. Respecto a las acciones de vigilancia por laboratorio, cabe destacar que se realizó genotipificación del virus en el INS, quienes identificaron genotipo I subgenotipo A, datos consistentes a los previamente reportados por otros estudios que han registrado la secuenciación del virus como genotipo IA[19,20,25].

Es importante realizar la confirmación por laboratorio para diferenciar el tipo de hepatitis, sobre todo cuando se sospecha una situación de brote con casos concentrados en determinadas comunas de la ciudad. El diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda es muy amplio, puede ser causada por diferentes agentes etiológicos o agentes hepatotróficos clásicos de los virus hepatitis; sin embargo, existen otras causas de inflamación aguda generada por otros agentes infecciosos virales de la familia herpes, rubéola, sarampión, Coxsackie, fiebre amarilla y ébola; agentes bacterianos; parasitarios; fúngicos; agentes tóxicos, enfermedades metabólicas; autoinmunes y alteraciones anatómicas[26].

Los principales factores de riesgo identificados en el presente estudio fueron consumir alimentos en establecimientos ambulantes, ser hombre y asistir a instituciones cerradas tipo colegios, batallones y guarderías, siendo estos escenarios en donde se requiere especial atención con el fin de evitar la transmisión cuando se identifican casos de Hepatitis A, intensificado acciones de vigilancia, prevención y control. Otros estudios han reportado que en las hepatitis virales existen factores de riesgo como vivir en la misma casa de un paciente con hepatitis, actividad sexual (homosexual y heterosexual) con personas infectadas, uso de agujas contaminadas durante la fase prodrómica de la enfermedad, transfusión de productos sanguíneos y viajes a zonas de alta endemicidad[26].

Conclusiones

Se realizó investigación epidemiológica de campo de HVA, determinando la existencia de un brote de HVA en Santiago de Cali, cuyo modo de transmisión se da persona a persona. Los factores de riesgo encontrados en el estudio son: ser hombre, comer alimentos en establecimientos ambulantes y asistir a instituciones cerradas tipo colegios, batallones y guarderías. Se implementaron medidas de control educativas y preventivas como vacunación interinstitucional con lo cual se espera disminuir la transmisión del virus.

Recomendaciones

El Programa Ampliado de Inmunización debe contemplar la vacunación continua a los grupos de riesgo en la ciudad: vendedores de alimentos, HSH y población escolar. Se recomienda a la Secretaria de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, priorizar acciones con los trabajadores de ventas ambulantes, el programa Escuelas Saludables y las instituciones educativas de la ciudad para disminuir la trasmisión de la Hepatitis A, involucrando a todos los actores.

Realizar capacitación y actividades preventivas por parte del área de infecciones de transmisión sexual de manera continua a la comunidad en general y a grupos de riesgo como HSH.

Agradecimientos

Agradecemos a la Secretaria de Salud de Cali, especialmente a Dra. Liliana Alarcón Luna, Coordinadora del Plan Ampliado de Inmunizaciones y a su equipo de auxiliares de enfermería, los voluntarios de las comunas y las personas que participaron en el estudio. Al grupo de Virología del Instituto Nacional de Salud y a Emilio Castillo por su desarrollo informático SIMON como una herramienta de soporte de vigilancia para la gestión de la información.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto al estudio.

Financiación

Este estudio fue financiado por la Secretaria de Salud Pública de Santiago de Cali, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud y la Secretaria de Salud del Cauca, Colombia.

Bibliografía

1. Gentile A, Ramonet MD, Ciocca M. Análisis sobre la necesidad de incorporación de la vacuna contra la hepatitis A en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111:155-61. doi. 42dceee5d4eda7ede0d6f9813b29818ffa35.

2. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*. 2012;4:68-73. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68

3. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis A. Datos y cifras. [Internet]; 2019 [consultado el 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a

4. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, Rijckevorsel GG, Ruijs WL, et al. Hepatitis a outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Eurosurveillance.* 2017;22:30468. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468

5. García AJ, Ortega A, Cobos J, Bardón P, Calderón M, García A, *et al.* Outbreak of acute hepatitis A in the health area served by the Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV): a change in epidemiology. 2018;110:380-5. doi: 10.17235/reed.2018.5207/2017

6. Center for Disease Control and Prevention. Widespread person-to-person outbreaks of hepatitis A across the United States. [Internet]; 2020 [consultado el 5 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/2017March-HepatitisA.htm

7. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010;28:6653-57. doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.037

8. Tapia R, Santos JI, Cavalcanti AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola A, *et al.* Hepatitis A in Latin America: A changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:825-9. doi: 10.4269/ajtmh.1999.61.825

9. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. Vol. 18, *Vaccine.* 2000;18: S57-60. doi:10.1016/s0264-410x(99)00466-1

10. Gentile A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *Journal of Viral Hepatitis.* 2008;18:16-21. doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00466-1

11. Feres JC, Mancero X. El método de las necesidades básicas insatisfechas (NBI) y sus aplicaciones en América Latina [Internet]; 2019 [consultado el 01 de agosto 2019] 61-100p Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/4784/S0102117_es.pdf?sequence=1

12. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Hepatitis A Código: 330. [Internet]; 2017 [consultado el 28 de julio 2019]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO%20hepatitis%20A.pdf

13. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Informes de evento Hepatitis A Código: 3302016, 2018 [Internet]; 2018 [consultado el 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/HEPATITIS%20A_2018.pdf

14. Colombia. Ministerio de Salud. Lineamientos para la gestión y administración del programa ampliado de inmunizaciones – PAI [Internet]; 2019 [consultado el 13 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-nacionales-pai2020.pdf

15. Navas M, Báez P. Infección por el virus de la hepatitis A: epidemiología y diversidad genética. *Iatreia.* 2015;28:157-69. doi: 10.17533/udea.iatreia.v28n2a06

16. Craig AS, Watson B, Zink TK, Davis JP, Yu C, Schaffner W. Hepatitis A outbreak activity in the United States: responding to a vaccine-preventable. *Am J Med Sci.* 334:180-3. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181425411

17. Torner N, Broner S, Martinez A, Godoy P, Batalla J, Dominguez A. Hepatitis A outbreaks: The effect of a mass vaccination programme. *J Viral Hepat.* 201;18: e1-4. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01395.x

18. Ljunggren KE, Patarroyo ME, Engle R, Purcell RH, Gerin JL. Viral hepatitis in Colombia: a study of the "hepatitis of the Sierra Nevada de Santa Marta". *Hepatology.* 1985;2:299-304. doi: 10.1002/hep.1840050225

19. Rincón CJ, Rodríguez N, Mariño C, Mojica JA, de la Hoz F. Estimación de la fuerza de infección de Hepatitis A en Colombia, aplicando modelos catalíticos. *Rev Salud Pública.* 2012;14:282-95. doi: 10.1590/S0124-00642012000200009

20. Beebeejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, *et al.* Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill.* 2017;22:1-6 doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454

21. Werber D, Michaelis K, Hausner M, Sissolak D, Wenzel J, Bitzegeio J, *et al.* Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill;* 2017; 22:30457. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30457

22. Lorenzo R, O´Donnell B, Ortiz R, Gallardo V, López B. Cambios en el patrón epidemiológico de la Hepatitis A en Andalucía: 2007-2017. *Rev. Esp Salud Pública.* 2018;92:9.

23. Díaz MJ, Almar E, Gómez A, Mateos A, Segura P, De la Cruz I, *et al.* Estudio de un brote poblacional de hepatitis A. Efectividad de la vacunación como medida de control. *Gac Sanit.* 2010;24:329-33.

24. Nielsen US, Larsen CS, Howitz M, Petersen E. Hepatitis A among Danish travellers 1980-2007. *J Infect.* 2009;58:47-52. doi:10.1016/j.jinf.2008.10.010

25. Hernández E, de Castro V, Avellón A, González I, Muniozguren N, Vázquez S, *et al*. Brote de hepatitis A asociado a un manipulador de alimentos en Bizkaia, 2017. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2019;37:569-73. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.011

26. Cherem J, Angulo F. Hepatitis Viral. *Rev Fac Med UNAManMedCir.* 2000;43:90-100.

Brote de varicela de larga duración en un colegio de Castellón. Descripción y efectividad vacunal

Miguel Esteve-Esteve[1,2], Lourdes Safont-Adsuara[1], Noemí Meseguer-Ferrer[1], Alberto Arnedo-Pena[1], Mª Àngels Romeu-García[1], Juan Carlos Gascó-Laborda[1], Angel Garay-Moya[1], Juan B Bellido-Blasco[1,3,4]

[1]Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Generalitat Valenciana. [2]Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. [3]CIBER-ESP, grupo 41. Valencia. [4]Facultad de Ciencias de la Salud, Unitat Predepartamental de Medicina. Universitat Jaume I (UJI). Castelló.

Resumen

Introducción: El estudio de los brotes contribuye a conocer sus patrones de transmisión y son una oportunidad para investigar. Nuestro objetivo fue describir un brote de varicela en un colegio público de Castellón entre octubre/2017 y febrero/2018 y calcular la efectividad vacunal (EV).
Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo. Se recogieron los datos mediante encuesta epidemiológica y la Historia Clínica Electrónica. Se calcularon las tasas de ataque (TA) por grupos. Se realizó un análisis mediante regresión de Poisson para determinar factores asociados usando el Riesgo Relativo (RR). La EV se estimó mediante la fórmula (1-RR) x 100.
Resultados: De un total de 348 alumnos, enfermaron 78. Las TA fueron: 22,4% en el total y 30,7% en los que no habían pasado varicela. La TA secundaria (intrafamiliar) fue del 51,3%. No hubo casos graves. El brote se prolongó durante 4 meses en una época del año inusual para la varicela (octubre-2017 a febrero-2018). La EV, excluyendo a niños con antecedentes de varicela, fue de un 92,9% (IC95%: 49,0-99,0).
Conclusiones: El brote afectó fundamentalmente al ciclo infantil y tuvo un curso benigno. La efectividad vacunal fue muy alta. Se constató la dificultad para interrumpir la transmisión manteniendo la actividad escolar cuando en el entorno social hay circulación del virus de la varicela. Es previsible que el nuevo calendario vacunal transforme el patrón epidemiológico.

Palabras clave:
Brote. Varicela. Efectividad vacunal. Colegio. Niños.

Chickenpox outbreak of long duration in a school of Castellón. Description and vaccine effectiveness

Summary

Introduction: Studying outbreaks helps to understand their patterns of transmission and are an opportunity to investigate. Our goal was to describe an outbreak of chickenpox at a public school in Castellón (Spain) between October/2017 and February/2018 and calculate vaccine effectiveness (VE).
Material and methods: Prospective cohort study. Data were collected through epidemiological survey and Electronic Clinical History. Attack rates (ARs) were calculated per group. A Poisson regression analysis was performed to determine associated factors using Relative Risk (RR). VE was estimated using the formula (1-RR) x 100.
Results: Out of a total of 348 students, 78 fell ill. ARs were: 22.4% in the total and 30.7% in those who had not passed chickenpox. Secondary (intra-family) AR was 51.3%. There were no serious cases. The outbreak lasted for 4 months at an unusual time of year for chickenpox (October-2017 to February-2018). VE, excluding children with a history of chickenpox, was 92.9% (95% CI: 49.0 - 99.0).
Conclusions: The outbreak mainly affected the infant cycle and had a benign course. Vaccine effectiveness was very high. The difficulty of interrupting transmission while maintaining school activity was found when the chickenpox virus was circulating in the social environment. The new vaccine calendar is expected to transform the epidemiological pattern.

Key words:
Outbreak. Chickenpox. Vaccine effectiveness. School. Children.

Correspondencia: Juan B Bellido Blasco
E-mail: bellido_jua@gva.es

Introducción

El virus de la varicela zoster (VVZ) o *Alphaherpesvirus humano 3*, es un virus de la familia *Herpesviridae* y del género *Varicellovirus*[1]. Se transmite mediante aerosoles y por contacto con las vesículas infectadas, siendo sus principales células diana las células mucoepiteliales de las vías respiratorias y los linfocitos T del torrente circulatorio. Tras la primoinfección en forma de varicela, es característica su latencia en las neuronas de los ganglios dorsales raquídeos y de los pares craneales, pudiendo reactivarse en forma de Herpes Zoster[2]. Clínicamente, la varicela se caracteriza por un súbito exantema maculopapular asociado a fiebre que evoluciona rápidamente a vesículas. Su período de transmisibilidad comprende dos días antes de la erupción hasta 5 días después o hasta que las vesículas estén en fase de costra[3] y es altamente transmisible, pudiendo llegar a tasas de ataque muy elevadas en población infantil no inmunizada, la cual se ve afectada en los colegios en forma de ondas cíclicas multianuales. De hecho, más del 90% de la población la ha presentado antes de los 15 años[4], estimándose una tasa de seroprevalencia europea en menores de 5 años del 54%, que asciende a los 20 años al 94%, lo cual explica la mayor incidencia en los niños menores de 5 años[5].

En España, la varicela es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1904 y, desde 1997, se declaran los casos semanalmente[6]; En la Comunidad Valenciana (CV) pasó a ser nominal en 2004. A nivel nacional, la incidencia ha ido disminuyendo a partir de la década de los 90, notificándose en 2018 por primera vez menos de 100 casos/100.000 habitantes-año (67,1)[6,7]. En la CV, la tasa de incidencia en 2018 fue de 187,6 casos/100.000 habitantes-año[8]. Esta disminución progresiva de la incidencia está directamente relacionada con la introducción de la vacunación, como así se observó en EEUU, país que introdujo en primer lugar en el calendario infantil una dosis de varicela en 1996, a la que se añadió una segunda en 2007, esquema que permitió la reducción significativa de casos, así como la de brotes (que se redujeron en una 75% de 2005 a 2012), hospitalizaciones y muertes[9-11]. En España, la vacuna se introdujo en el calendario con una dosis a los adolescentes en 2006, pasando a la pauta actual de dos dosis a los 15 meses y a los 3-4 años en 2016[12], si bien con diferencias en el ritmo de introducción entre CCAA. En la CV esta pauta se añadió al calendario a partir de 2017[13] y cabe prever con este esquema en un futuro próximo reducciones similares a las de EEUU. La vacunación ha sido recomendada también, entre otras medidas, en el control de los brotes de varicela[14], aunque su aplicación sistemática debe ser dirigida con prudencia. Las medidas principales han de pasar por la exclusión temprana de los enfermos y la identificación y protección de las personas en riesgo de varicela grave, en las que se valorará la aplicación de profilaxis[6].

El 21 de noviembre de 2017, la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón recibió una comunicación telefónica de la directora de un Colegio de Educación Infantil y Primaria (CEIP) de Castellón, informando de la presencia de "muchos casos, más de 10", de varicela entre los alumnos del ciclo infantil. Se inició la investigación del probable brote con la confirmación de casos, facilitándose información básica al colegio sobre su control. Este episodio coincidió espaciotemporalmente con un incremento inusual en la incidencia de casos notificados de varicela en esa época del año en el área de trabajo del Centro de Salud Pública de Castellón. Nuestro objetivo fue, pues, describir el brote de varicela en dicho colegio y determinar la efectividad vacunal contra la varicela en condiciones epidémicas, dada la presencia parcial de niños vacunados.

Material y métodos

Población y entorno

Castellón es una ciudad de 171.728 personas, capital de la provincia de Castellón y situada en la comarca de La Plana Alta. La población cuenta con un total de 12 colegios de enseñanza primaria. El brote ocurrió en un CEIP situado en un barrio de la zona sur del casco urbano de la ciudad. Este colegio atiende a 348 alumnos distribuidos en 9 cursos. Los más pequeños en educación infantil de 3 años y los más mayores en 6º de educación primaria (en torno a los 11 años de edad). En cada curso hay dos aulas. Aproximadamente, un 60% de los alumnos proceden de familias inmigrantes de gran variedad de países. De manera que se consideró la inmigración por origen familiar aunque el niño hubiera nacido en la España. El personal docente y auxiliar sumaba hasta 43 adultos.

Período del estudio

El estudio se inició en la fecha de notificación del brote y se prolongó hasta su conclusión, transcurridos 42 días del último caso (2 períodos de incubación). Asimismo, se realizó una búsqueda retrospectiva de casos ocurridos desde el inicio de curso en septiembre de 2017. De esta manera el período de estudio resultó el comprendido entre los días 18 de octubre (primer caso) y el 5 de abril (42 días después del último caso), 169 días después.

Detección y definición de caso. Fuentes de información. Variables

Desde el inicio del estudio la dirección del CEIP notificó de manera regular el absentismo escolar y los casos sospechosos.

Se consultó la Historia Clínica Electrónica (HCE) de los niños a través del Sistema de Información Ambulatorio (SIA) Abucasis para verificar o descartar el diagnóstico. Se aceptó como definición de caso el diagnóstico clínico establecido por el pediatra y declarado en el Sistema de Análisis y Vigilancia epidemiológica (AVE). Se confeccionó un cuestionario específico para completar la información relativa a los casos y sus convivientes. Además, se solicitó la lista de todos los alumnos del colegio con el fin de consultar sus antecedentes personales, en referencia a su estado vacunal, antecedente de varicela y otros factores de vulnerabilidad como la inmunosupresión por enfermedad o farmacológica. Las variables consideradas fueron: enfermedad, inicio y duración, edad, sexo, curso/aula, vacunación, antecedentes de varicela y origen familiar inmigrante. En los casos, se tomaron también el número y edad de los convivientes y si estos habían padecido varicela en el período de estudio.

Diseño y análisis estadístico

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en población cerrada (cohortes escolares). Ello permitió el cálculo de Tasas de ataque (TA) y riesgos relativos (RR) en las diversas cohortes identificadas, especialmente en vacunados y no vacunados. Se calculó la TA secundaria en convivientes, excluyendo a los mayores de 14 años, a los que se les asumió haber pasado varicela. A los menores de esa edad se les comprobaron sus antecedentes en la HCE.

Para la estimación de la efectividad vacunal (EV) se aplicó la fórmula: [1 – RR x 100], es decir, 1 menos el riesgo relativo, asociado a la vacunación. Se han estimado las EV simples y ajustadas por edad, sexo e inmigración. Esto se realizó en dos modelos: (a) todo el grupo (EV global: EV1), y (b) tras excluir a los niños que tenían antecedentes de varicela previos al brote (EV en susceptibles: EV2). Para la estimación de los RR y la EV se realizó un modelo de regresión de Poisson múltiple. Las medidas se muestran en su estimación puntual y con los IC del 95%. Los paquetes informáticos usados fueron: Excel, SPSS y Stata.

Medidas de control

Se recomendaron las siguientes medidas para el control del brote:

- Medidas de higiene individual y general, en especial lavado de manos y desinfección de artículos contaminados con secreciones nasales y faríngeas.
- Exclusión inmediata de los niños afectados durante un período mínimo de 5 días tras el inicio de la erupción y hasta que las costras estuviesen secas.
- Identificación y evaluación de los contactos en riesgo de varicela grave, como inmunodeprimidos y embarazadas. De este modo se identificaron dos profesoras, una embarazada en la semana 19 y otra en tratamiento con corticoides por Lupus Eritematoso Sistémico. Ninguna recordaba haber pasado la varicela. A ambas se las retiró provisionalmente de la exposición y a las dos se les solicitó serología para conocer su estado inmunitario frente a varicela. Ambas eran IgM negativo y presentaban niveles de IgG muy elevados. Así mismo, se identificó un niño de 3 años con antecedentes de enfermedad hematológica al que se le recomendó ausentarse del colegio hasta 21 días tras el último caso de varicela y valoración por su pediatra de posible vacunación si su estado actual lo permitía, como también de los hermanos sin antecedentes de varicela o vacunación.
- A nivel general, no se intervino sobre las salidas al patio o comedor.

Resultados

El caso primario que inició el brote fue un niño de cuatro años de 2º curso de educación infantil, el 18/10/2017, no vacunado y confirmado serológicamente con resultado IgM positivo. A partir de ahí, el brote se extendió progresivamente por todo el colegio a excepción de dos aulas de los cursos superiores de primaria (5ºA y 6ºA), finalizando el 26/02/2018 con la afectación de 78 niños (22,4%). La curva epidémica y su distribución por curso se puede ver en la Figura 1a, la cual refleja un típico patrón de transmisión persona a persona. Igualmente se aprecia una afectación por grupos cronológica o secuencial (Figura 1b).

De un total de 348 alumnos, 97 (27,9%) tenían antecedentes de varicela, concentrándose aproximadamente un 80% de ellos en el segundo y tercer ciclo de primaria. En cuanto a la vacunación, 41 alumnos (11,8%) habían recibido una o dos dosis de vacuna (17 y 24 respectivamente). Se observó una menor proporción de vacunados en alumnos de origen inmigrante con respecto a los autóctonos (8% *vs* 17,7%), lo que supone un RR de 2,5 (IC 95%: 1,3-4,8). Solo un caso vacunado, con una única dosis hacía más de 4 años, presentó la enfermedad.

El total de casos fue de 78; los padres de un caso manifestaron que había pasado la varicela. No hubo ningún caso entre los adultos. De manera que las tasas de ataque entre los niños fueron de 22,4% en total. En la Tabla 1a se muestran las tasas de ataque según distintas variables de agrupación en todos los niños. La TA fue igual en ambos sexos, 22,04%; en niños de familia inmigrante fue del 26,1% y en autóctonos del 18,4% (p = 0,116). En el ciclo infantil se observó la máxima TA, un 49,3%, disminuyendo progresivamente según los ciclos de niños de más edad. En la Tabla 1b se muestran las mismas tasas, pero

Figura 1. Curva epidémica por inicio de síntomas.

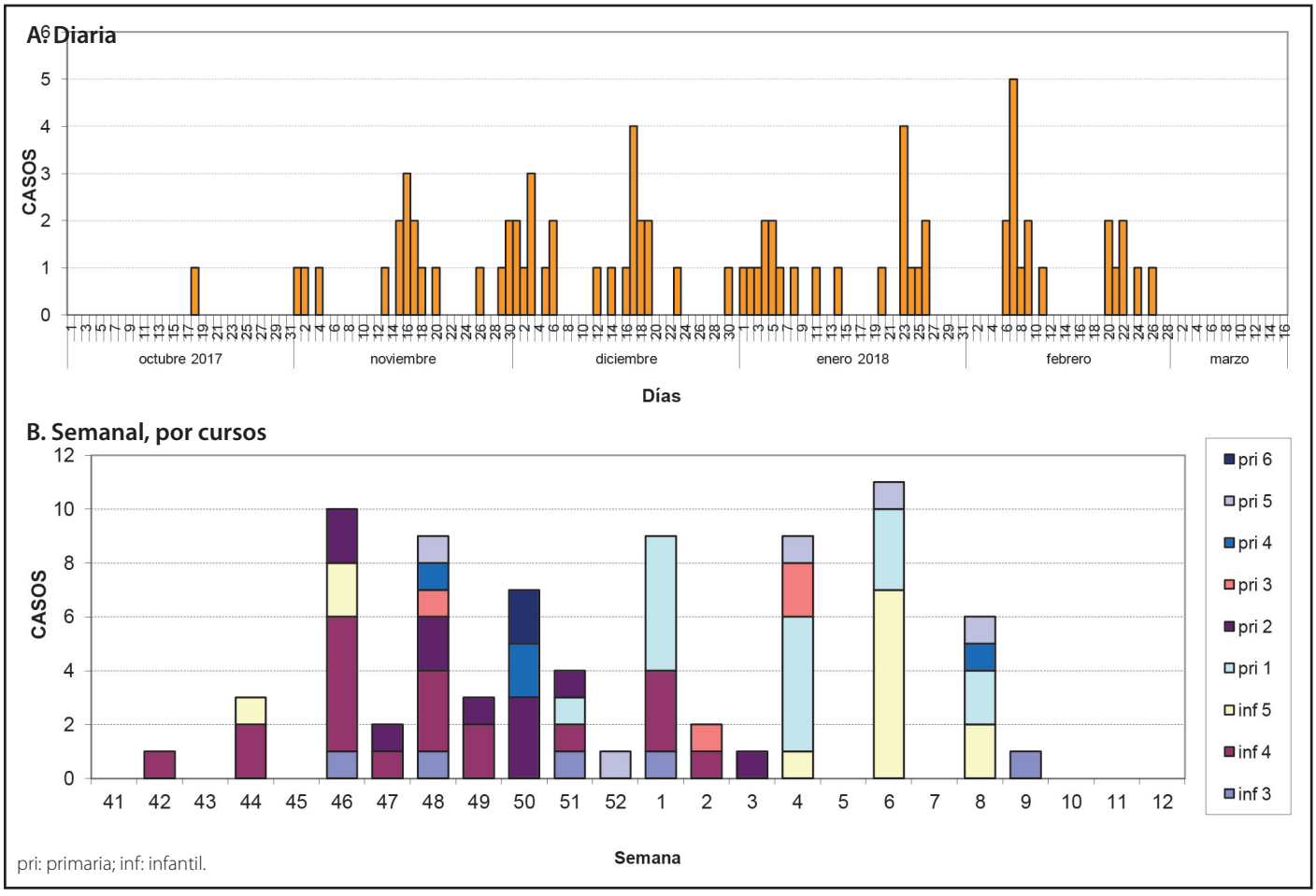


Tabla 1. Tasas de ataque por grupos de sexo, ciclo escolar, origen inmigrante, antecedentes de vacunación contra la varicela y vacunación contra la varicela. Considerando a todos los alumnos (1A), y excluyendo a los que tenían antecedentes de haber pasado varicela (1B).

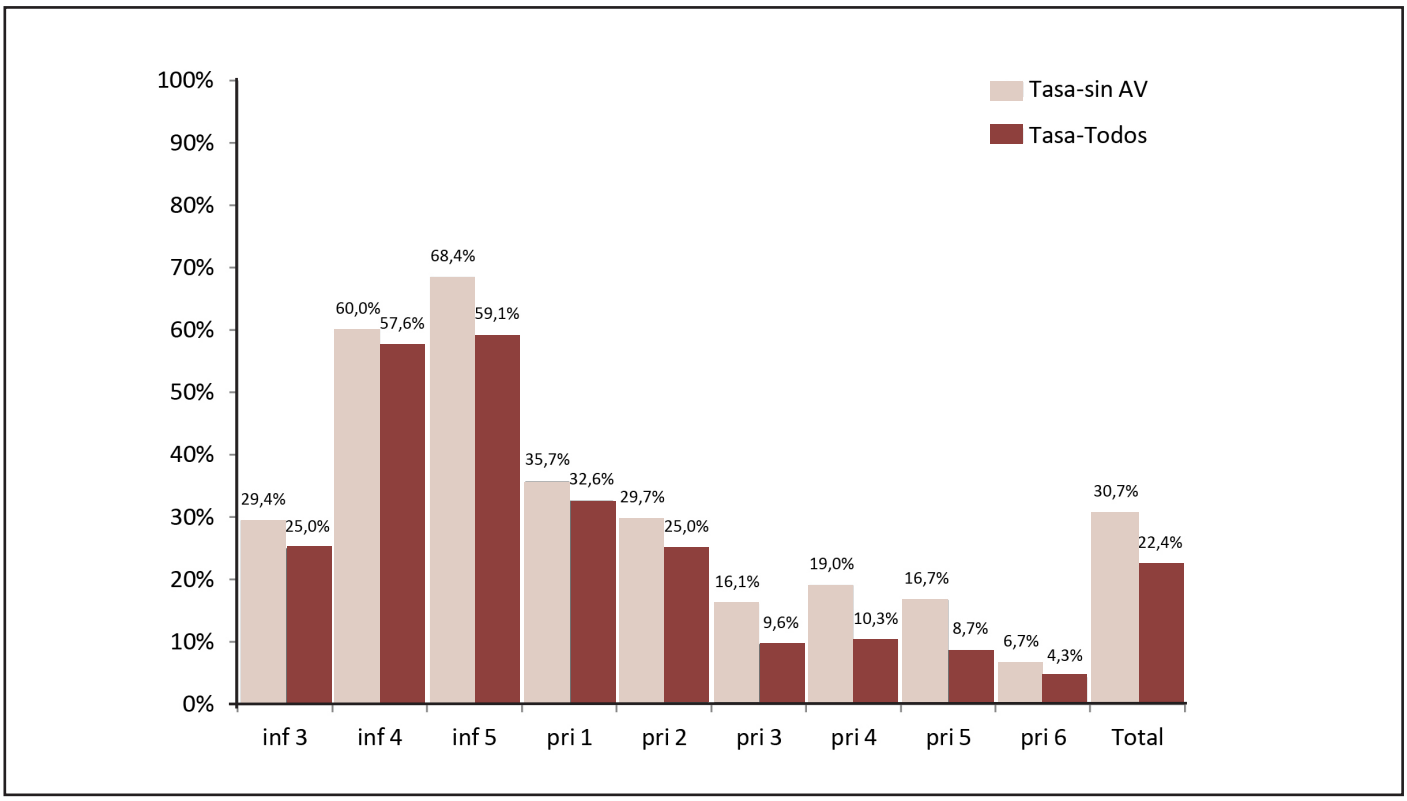
A. Todos los alumnos.

Variable	Valor	Total	Casos	Tasa ataque %
Todos	-	348	78	22,4%
Sexo	Mujer	165	37	22,4%
	Hombre	183	41	22,4%
Ciclo educativo	3º primaria	92	6	6,5%
	2º primaria	91	9	9,9%
	1º primaria	90	26	28,9%
	Infantil	75	37	49,3%
Origen inmigrante	No	141	26	18,4%
	Sí	199	52	26,1%
AP varicela	No	251	77	30,7%
	Sí	97	1	1,0%
Vacunación	No	307	77	25,1%
	Sí	41	1	2,4%

B. Excluyendo a los 97 que tenían antecedentes de haber pasado la varicela (un caso entre estos excluidos).

Variable	Valor	Total	Casos	Tasa ataque %
Todos	-	251	78	30,7%
Sexo	Mujer	122	36	29,5%
	Hombre	129	41	31,8%
Ciclo educativo	3º primaria	54	6	11,1%
	2º primaria	52	9	17,3%
	1º primaria	79	26	32,9%
	Infantil	66	36	54,5%
Origen inmigrante	No	99	26	26,3%
	Sí	144	51	35,4%
Vacunación	No	210	76	36,2%
	Sí	41	1	2,4%

Figura 2. Tasas de ataque (%) por curso y total, incluyendo a todos los alumnos (gris oscuro) y excluyendo a los que tenían antecedentes de varicela (gris claro)



AV: niños con antecedentes de haber pasado la varicela.

excluyendo a los niños con antecedentes de varicela. Así, entre estos niños considerados susceptibles, la TA fue del 30,7%. Por sexo, la TA fue del 31,8% en niños *vs* 29,5% en niñas (p = 0,785); en niños de origen inmigrante la TA fue del 35,4% *vs* 26,3% en autóctonos (p = 0,161) y, en el ciclo infantil, la TA fue del 54,5%, la máxima. Las diferencias por ciclo fueron notables, tal como se aprecia en las Tabla 1. Estas diferencias fueron incluso mayores cuando se diferenció por cursos en lugar de ciclos, tal como se muestra en Figura 2, con tasas de taque cercanas al 70% en no vacunados de infantil 4 y 5 años.

La descripción de los casos ofreció los siguientes resultados. El promedio de edad en los casos fue de 6,1 años (Desviación Típica = 2,1); aunque con un predominio, como se ha visto, de casos en los niños pequeños. El promedio de días de duración del cuadro clínico fue de 8,7 días (DT = 3,2) y la mediana fue de 7 días. No hubo diferencias sustanciales por sexo (p = 0,946). Todos presentaron vesículas, aunque no disponemos del recuento del número. Presentaron fiebre un 54,7% de los enfermos y el promedio de temperatura en los casos con fiebre fue de 38,7ºC (DS: 0,75ºC). Según la encuesta epidemiológica a los padres, el origen de los contactos fue la escuela en un 50,8%, seguido de "más de un lugar" con un 13,6% y la familia con un 8,5%. Un 27,1% se consideró desconocido. Los absentismos sumaron un total de 583 días, con una mediana de 7 días y un rango entre 2 y 24 días. Un 11,5% de alumnos se ausentaron menos de 5 días. El primer caso padeció una probable neumonía asociada a la varicela en el mes siguiente a su presentación. En el resto de los casos el curso fue benigno.

En cuanto a la TA secundaria entre registrada entre los familiares susceptibles, fue del 51,3% (19/37).

La estimación de los RR simples y ajustados para las variables consideradas se muestra en la Tabla 2. Distinguiendo los RR estimados en todo el colectivo (Tabla 2a) y cuando se excluyen los niños con antecedentes de haber pasado varicela antes de este brote (Tabla 2b). La edad, los antecedentes de varicela y la vacunación fueron los factores relacionados con la enfermedad.

La EV1 global fue de 90,3% (IC 95%: 32,0-98,6) y la EV1 global ajustada de 92,9% (IC 95%: 48,9-99,1). La EV2 simple estimada sólo en susceptibles fue de 93,3% (IC 95%: 52,9-99,0) y la EV2 ajustada de 92,9% (IC 95%: 49,0-99,0) (Figura 3).

Tabla 2. Estimación del riesgo relativo simple (RRs) y ajustado (RRaj) mediante regresión de Poisson para cada una de las variables consideradas. Límites de confianza al 95%. Considerando todos os alumnos (2A), y excluyendo a los que tenían antecedentes de haber pasado varicela (2B).

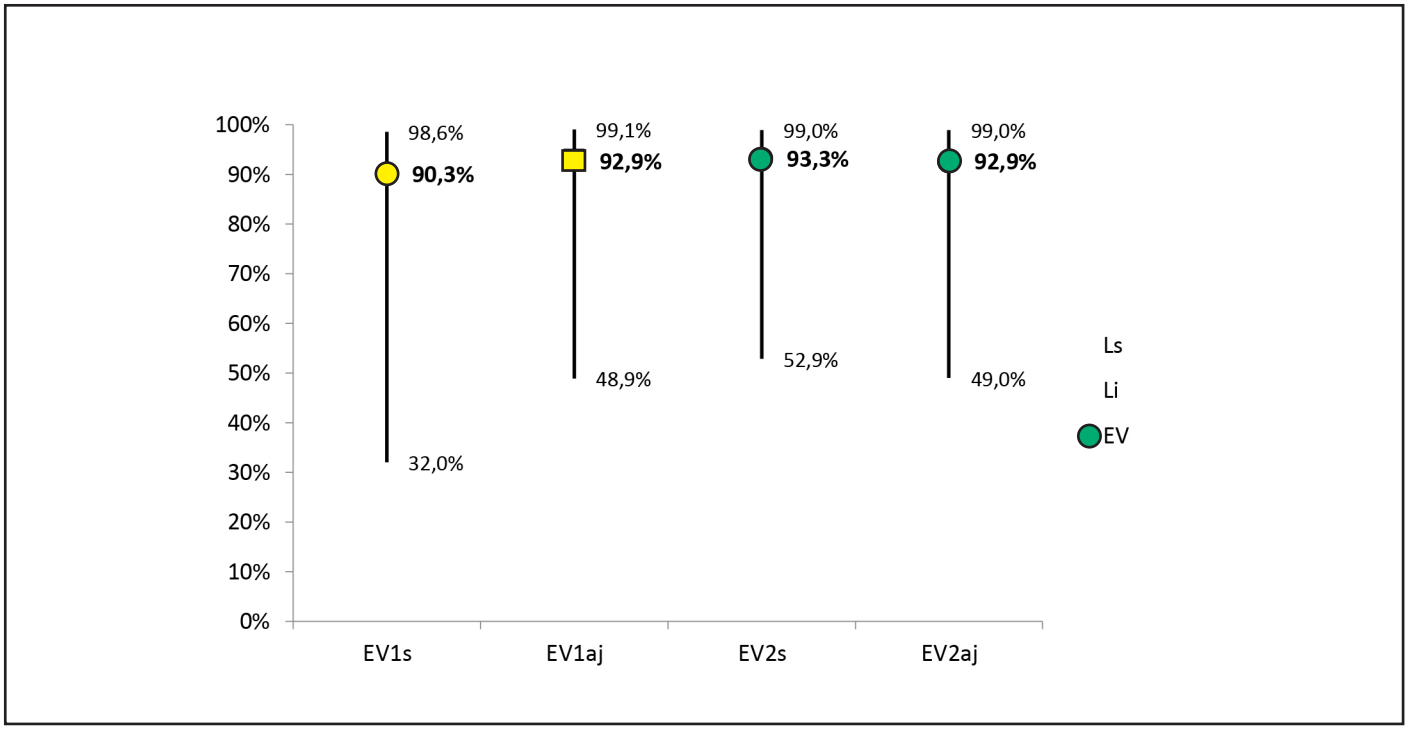
A. Todos (n=340 con información de todas las variables para regresión múltiple).

Variable	RRs	L. inf	L. sup	RRaj	L. inf	L. sup
Sexo (referencia: mujer)	1,001	0,675	1,478	0,917	0,587	1,433
Edad (año)	0,772	0,705	0,845	0,820	0,746	0,902
Origen inmigrante	1,417	0,933	2,153	1,802	0,675	1,736
Antecedentes de varicela	0,034	0,005	0,238	0,039	0,005	0,285
Vacunación	0,097	0,014	0,680	0,071	0,009	0,5112

B. Excluyendo a los 97 alumnos que tenían antecedentes de varicela (n=243 con información de todas las variables para regresión múltiple).

Variable	RRs	L. inf	L. sup	RRaj	L. inf	L. sup
Sexo (referencia: mujer)	1,077	0,742	1,564	0,945	0,603	1,481
Edad (año)	0,825	0,751	0,906	0,828	0,753	0,911
Origen inmigrante	1,349	0,907	2,00	1,059	0,659	1,701
Vacunación	0,067	0,010	0,471	0,071	0,010	0,510

Figura 3. Efectividad vacunal EV (%) en varias estimaciones. Considerando a todos los alumnos (gris), y excluyendo a los que tenían antecedentes de haber pasado varicela (negro). Estimación a partir de RR simple (círculo) y a partir de RR ajustado mediante regresión de Poisson.



EV1s: estimación a partir de RR simple incluyendo a todos los alumnos.
EV1aj: estimación a partir de RR ajustado por sexo, edad, inmigración y antecedentes de varicela.
EV2s: estimación a prtir de RR simple excluyendo a los que tenían antecedentes de varicela.
EV2aj: estimación a partit de RR ajustado por sexo, edad e inmigración.

Discusión

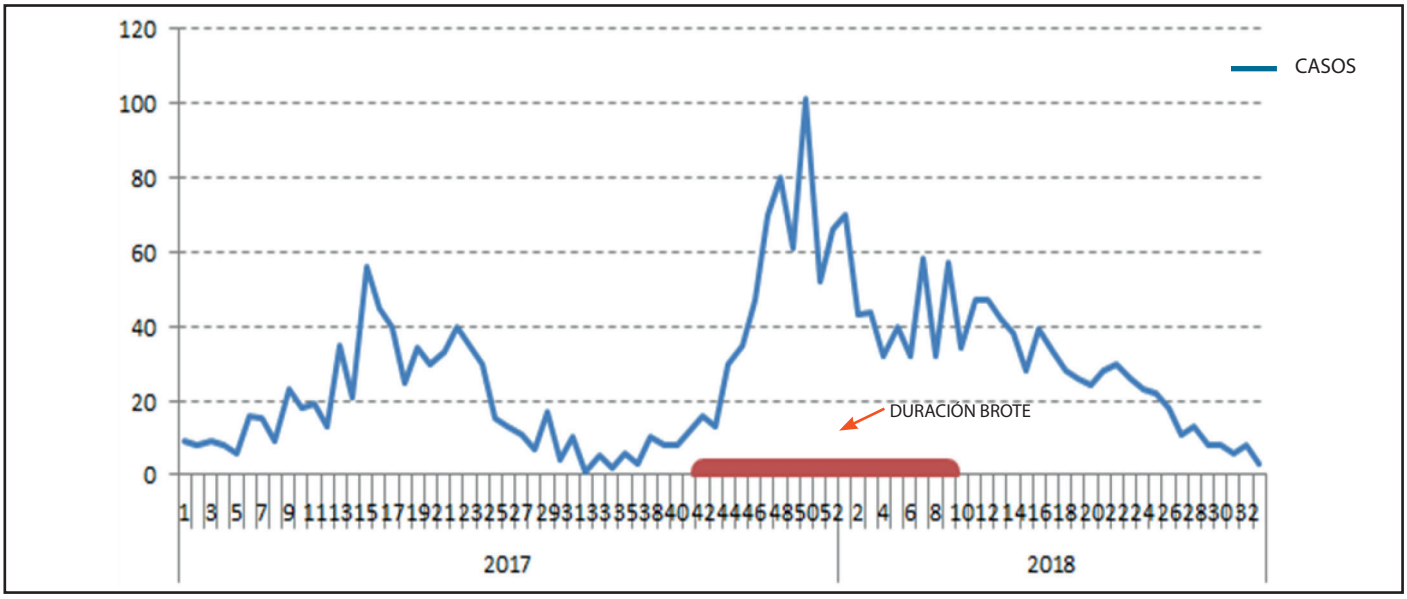
Se detectó un brote de varicela en un CEIP de la ciudad de Castellón, el cual se inició el 18/10/2017 y se prolongó durante 131 días. Este periodo abarcó los meses de noviembre a febrero, una época del año inusual en la estacionalidad de la varicela, cuyos picos en los países europeos suelen darse en primavera[15]. El brote afectó a un total de 78 alumnos y coincidió con un incremento en la incidencia de varicela en la provincia (Figura 4). Su curso, como suele ser habitual en población de edad escolar[3,4], fue benigno, salvo en el primer caso, único confirmado, que presentó una neumonía probablemente relacionada con varicela poco tiempo después del contagio.

La tasa de ataque en alumnos susceptibles, considerando como tales a los alumnos sin antecedentes de varicela fue significativamente superior en los primeros años de escolarización con respecto a los últimos. Las tasas se acrecentarían si excluyéramos, además, a los niños con dos dosis de vacuna, dada la alta efectividad de esta pauta[16]. Pero dado que esto suponía reconocer una alta efectividad de la vacuna *a priori,* no se han incluido estos resultados, que están disponibles a requerimiento. Estas diferencias en las cifras de TA entre alumnos pequeños y mayores[17-19] reflejan una mayor bolsa de susceptibles a edades más tempranas, tal y como indican los estudios de seroprevalencia[5], debido a no haber contactado con el virus salvaje ni haber recibido la primera dosis vacunal.

No se encontraron diferencias en las TA en cuanto al sexo, como se ha visto en otras enfermedades infecciosas infantiles[20], lo cual puede ser explicado por el mecanismo principal de transmisión basado en aerosoles o gotas < 5μm, el cual puede vehiculizar las partículas virales a una mayor distancia del caso fuente, sin necesidad de contacto próximo. Sí se observó, en cambio, una mayor TA en la población de origen inmigrante (35,4% *vs* 26,3%) y, si bien no alcanzó significación estadística, es compatible con el hecho de ser una población con menor cobertura vacunal en aquellas vacunas no financiadas y no incluidas en el calendario sistemático[19]. En este sentido, observamos una menor proporción de vacunados en alumnos de origen inmigrante con respecto a los autóctonos, siendo 2,5 veces superior la probabilidad de estar vacunado en los alumnos autóctonos.

Dada la alta transmisibilidad reconocida de la varicela, se necesita una cobertura vacunal asimismo elevada para evitar la diseminación en un colectivo como el que nos ocupa, donde sólo el 11,8% de los niños estaban vacunados. No obstante, un porcentaje elevado de vacunación no garantizaría la detención de la transmisión debido, entre otras causas, a lo fallos vacunales[21], los cuales pueden producir casos de varicela intercurrente *(breakthrough)* incluso con dos dosis administradas, varicela que puede resultar igualmente contagiosa aunque de más difícil diagnóstico[22,23], además de producir circulación inadvertida del virus. La dificultad de esta detección, junto al mantenimiento de la transmisibilidad, constituirá uno de los desafíos del control de brotes en el futuro próximo[10].

Figura 4. Incidencia semanal de varicela en el área del Centro de Salud Pública de Castellón (Departamentos de Salud 2 y 3 de la Comunidad Valenciana) según datos del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Señalado en el eje temporal el periodo de duración de brote.



Otra vía de ramificación del brote lo constituyó la extensión a los hogares por parte de los alumnos infectados, donde detectamos una TA secundaria del 51,3%. Aunque la contagiosidad intrafamiliar puede resultar más elevada[3,24], este valor puede explicarse por una estimación demasiado alta de los familiares susceptibles que haya subestimado la cifra real. Esta vía bidireccional del brote, que produjo contagios entre hermanos de otros cursos del mismo colegio que pudieron reintroducir de nuevo la enfermedad, puede contribuir a explicar, junto a la circulación del virus en la comunidad y la permeabilidad entre población escolar y extraescolar, que la transmisión no se viera interrumpida a pesar de las vacaciones (Navidad); circunstancia que, en otros estudios, se ha visto asociada a la disminución en la transmisión del virus[25,26].

La efectividad vacunal incluyendo 1 y 2 dosis, tras excluir a los alumnos con antecedentes de varicela, fue del 92,9% (IC 95%: 49%-99,0%). Esta cifra es muy elevada y se sitúa en valores similares al ensayo clínico de Kuter B, *et al*[16] y al metaanálisis sobre la efectividad global de la vacuna de la varicela de Marin MD, *et al*[27], aunque es ligeramente superior a la observada en otros brotes[19,22,28-31]. Ahora bien, en algunos de ellos se hace distinción de la efectividad en función de la severidad de la enfermedad, resultando siempre superior para presentaciones graves[17,22,32,33]. Así mismo, no parecen existir diferencias entre tipos de vacunas[27].

En este estudio no se realizó un análisis de efectividad entre dosis administradas, debido a que sólo un alumno vacunado presentó la enfermedad. Cabe destacar que el fallo vacunal se produjo en un niño vacunado a los 12 meses y con más de 4 años de distancia con respecto a la fecha de su administración. La temprana edad de vacunación y el tiempo desde la última dosis han sido relacionadas con los fallos vacunales[17,21,31,32], si bien el hallazgo de estos factores de riesgo no ha sido replicado con unanimidad[22,33]. Además, acorde con la presentación atenuada de las varicelas *breakthrough*, no manifestó fiebre y la duración de su enfermedad fue inferior a la mediana. En otros estudios donde sí se ha podido llevar a cabo la comparación, debido al mayor número de sujetos distribuidos en ambos grupos en función del número de dosis, se ha observado una clara superioridad de la pauta de dos dosis[10,31,34-36].

A este respecto, administrar una segunda dosis al inicio del brote es una medida que podría, asimismo, contribuir a su control, lo que refuerza la idea de su aplicación en caso de brotes, si bien debe ser implementada con rapidez y en individuos bien seleccionados para que resulte efectiva[8,37,38]. Con todo, creemos que la implementación de la pauta vacunal de dos dosis, a los 15 meses y a los 3-4 años, tanto a nivel europeo[39] como en todo el territorio nacional[40], la cual se empezó a aplicar en la CV a partir del 1/04/2016 en niños nacidos a partir del 1/01/2015[41], puede convertir en ociosa la necesidad de vacunación en caso de brotes, ya que el niño puede encontrarse ya correctamente vacunado en su escolarización temprana. En cualquier caso, se precisará un seguimiento en la implementación de la nueva pauta de vacunación, puesto que solamente una alta cobertura será capaz de contener la emergencia de nuevos brotes escolares[42].

El estudio tiene varias limitaciones. Por una parte, los diagnósticos se realizaron en base al diagnóstico clínico y solo el primero de los casos fue confirmado. Esto puede habar conllevado una mala clasificación. No obstante, en situaciones de brote, es suficiente el antecedente epidemiológico para confirmar los casos[14,43]. Si a ello unimos el inicio agudo del cuadro y su clara presentación los diagnósticos pueden conllevar un alto valor predictivo positivo. Por otra parte, debido a la alta proporción de alumnos de origen inmigrante con diferente fecha de llegada a España y cumplimiento parcial de sus antecedentes en la HCE, unido a un probable sesgo de memoria en la encuesta epidemiológica, puede haber conllevado errores en la información recabada, tanto en los antecedentes de varicela de los niños, como en su estado vacunal. Esta última circunstancia es más improbable debido a que es una vacuna que se administra fuera del calendario vacunal por lo que se recuerda bien, y consta en los registros. Finalmente, ante el hallazgo de un solo caso de varicela entre los vacunados, consideramos posible que se hayan podido dar casos de varicela *breakthrough* no diagnosticados, los cuales, debido a sus más discretas manifestaciones, hayan podido pasar desapercibidas. Esto puede haber conllevado una sobreestimación de la eficacia vacunal.

Como conclusión, se constata una vez más la elevada la transmisión de varicela en centros escolares en los que existen bolsas de susceptibles, siendo insuficientes para su bloqueo medidas habituales como la exclusión de los enfermos y evidenciándose la dificultad de su control en circunstancias de circulación comunitaria del virus y de permeabilidad entre población escolar y extraescolar. Por otra parte, la vacunación se constituye en una medida fundamental para la disminución y prevención de los brotes escolares. Es de esperar, pues, que la implantación definitiva del nuevo calendario vacunal, siempre y cuando se acompañe de una tasa de cobertura elevada, conduzca a un cambio en el patrón epidemiológico de los brotes de varicela tal y como hemos vivido hasta ahora.

Bibliografía

1. Virus Taxonomy. International Committee on Taxonomy of viruses (ICTV). Disponible en: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/

2. Virus del Herpes Humanos. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica*. 8ª edición. Editorial Elsevier España. S.U.L. 2017;425-47.
3. Heynmann DL (Editor). *El control de las enfermedades transmisibles*. 19ª edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud. 2011;784-92.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Protocolo de Vigilancia de la Varicela. Madrid, 2013;656-65.
5. Bollaerts K, Riera-Montes M, Heininger U, Hens N, Souverain A, Verstraeten T, *et al*. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect*. 2017;145(13):2666-77.
6. RENAVE. *Enfermedades transmisibles. Varicela*. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Varicela.aspx
7. RENAVE. Resultados de la vigilancia de varicela. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Varicela.aspx
8. Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de la Salud. Series temporales de varicela. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/sscc/portEntrada.jsp?CodPor=121&Opcion=SANMS51200&Pag=punto.jsp?CodPunto=1041&MenuSup=SANMS51000&Seccion=SANPS51220&Nivel=2
9. Leung J, Lopez AS, Blostein J, Thayer N, Zipprich J, Clayton A, *et al*. Impact of the US Two-dose Varicella Vaccination Program on the Epidemiology of Varicella Outbreaks: Data from Nine States, 2005-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1105-9.
10. Mahamud A, Wiseman R, Grytdal S, Basham C, Asghar J, Dang T, *et al*. Challenges in confirming a varicella outbreak in the two-dose vaccine era. *Vaccine*. 2012;30(48):6935-9.
11. Monitoring the impact of varicela vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: https://www.cdc.gov/chickenpox/surveillance/monitoring-varicella.html
12. Manual de Vacunas en Línea de la Asociación Española de Pediatría. Calendarios de vacunación en España. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#f7.9
13. Dirección General de Salud Pública de Valencia. Calendario de vacunación infantil. Disponible en: https://www.sp.san.gva.es/sscc/opciones4.jsp?CodPunto=3993&Opcion=VACCALINF&MenuSup=VACCALVACUNA&Seccion=VACCALINFCALV&Nivel=2
14. Strategies for the control and investigation of varicela outbreaks. CDC. 2008. Disponible en: https://www.cdc.gov/chickenpox/outbreaks/manual.html
15. Bakker KM, Martinez-Bakker ME, Helm B, Stevenson TJ. Digital epidemiology reveals global childhood disease seasonality and the effects of immunization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(24):6689-94.
16. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, *et al*; Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicela vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.
17. Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis*. 2004;190(3):477-83.
18. Ma H, Fontaine R; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Varicella outbreak among primary school students--Beijing, China, 2004. *MMWR* Suppl. 2006;55(1):39-43.
19. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Pérez-Martín JJ, Ruzafa-Martínez M. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. *An Pediatr* (Barc). 2016 ;84(1):30-8.
20. Arnedo-Pena A, Meseguer-Ferrer N, Vivas-Fornas I, Gomila-Sard B, Romeu-García MA, Bellido Blasco JB, *et al*. Brote de escarlatina en un colegio de enseñanza primaria de La Vall d´Uixó (Castellón): epidemiología y control. *Rev Enf Emerg*. 2017;16(2):49-55.
21. Bonanni P, Gershon A, Gershon M, Kulcsár A, Papaevangelou V, Rentier B, *et al*. Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):e305-13.
22. Fu J, Wang J, Jiang C, Shi R, Ma T. Outbreak of varicella in a highly vaccinated preschool population. *Int J Infect Dis*. 2015;37:14-8.
23. Suo L, Lu L, Wang Q, Yang F, Wang X, Pang X, *et al*. Varicella outbreak in a highly-vaccinated school population in Beijing, China during the voluntary two-dose era. *Vaccine*. 2017;35(34):4368-73.
24. Ceyhan M, Tezer H, Yildirim I. Secondary attack rate of hepatitis A, varicela and mumps in household settings and reliability of family history to detect seronegative children for necessity of vaccination. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(6-7):501-6.
25. Jackson C, Mangtani P, Fine P, Vynnycky E. The effects of school holidays on transmission of varicella zoster virus, England and Wales, 1967-2008. *PLoS One*. 2014;9(6):e99762.
26. Valadés FJ, Barrasa A, Peña E, Sánchez JF, Amela C, Pachón I, *et al*. Brote de varicela en Herrera del Duque, Badajoz, Spain. *Gac Sanit*. 2003;17(3):196-203.
27. Marin M, Marti M, Kambhampati A, *et al*. Global varicela vaccine effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741.
28. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis*. 2002;35(1):102-4.
29. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):455-9.
30. Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(1):184-8.
31. Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S, Wang C, *et al*. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):1164-8.
32. Arnedo-Pena A, Puig-Barberà J, Aznar-Orenga MA, Ballester-Albiol M, Pardo-Serrano F, Bellido-Blasco JB, *et al*. Varicella vaccine effecti-

veness during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):774-8.

33. Lu L, Suo L, Li J, Zhai L, Zheng Q, Pang X, Bialek SR, Wang C. A varicela outbreak in a school with high one-dose vaccination coverage, Beijing, China. *Vaccine.* 2012;30(34):5094-8.

34. Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1172-6.

35. Gould PL, Leung J, Scott C, Schmid DS, Deng H, Lopez A, *et al.* An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 ;28(8):678-81.

36. Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, pennsylvania, 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(8):685-9.

37. Cao Z, Chen D, Yang Y, Zhang D. Effectiveness of post-exposure prophylaxis during varicella outbreaks among primary and middle school students in Shanghai: An analysis of three-year surveillance data. *Vaccine.* 2018;36(38):5754-9.

38. Ma R, Sun MP, Sun M, Hou WJ, Jiang GY, Peng XH, *et al*. Effectiveness on post-exposure vaccination of varicella and its influencing factors in elementary schools in Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2009;30(6):559-63.

39. European Centre for Diseases Prevention and Control. Vaccine Scheduler. Varicella: Recommended vaccinations. Disponible en: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=11&SelectedCountryIdByDisease=-1

40. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico de calendarios de vacunación. Calendario de vacunación 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2016.pdf

41. Sobre vacuna varicela en nacidos a partir 1 de enero 2015 (21.3.2016). Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Instrucciones_DGSP_vacunacion_varicela2016.pdf

42. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-87.

43. Martínez Navarro F. Estudio de brotes epidémicos. En: Amela C. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación [Monografía en línea]. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2004. p. 71-83 [acceso 13 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf

Virological and immunological status and comorbidities in elderly people living with HIV

Cristian Herrera-García[1,2,*], José M. Ramos[2,*], Alejandro Cintas[1,2], Joaquín Portilla[1,2]

[1]Infectious Diseases Unit, General University Hospital of Alicante; Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University; Healthcare and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain. [2]Internal Medicine Service, General University Hospital of Alicante; Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University; Healthcare and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain.

Summary

Background: Our study aims to assess the clinical, treatment and analytical characteristics of older HIV-positive patients, comparing patients aged 65–74 versus those aged ≥ 75 years.
Material and methods: Cross-sectional study in patients diagnosed with HIV, born before 1 August 1952, and followed at the General University Hospital of Alicante.
Results: We included 73 patients of the total 1280 patients in follow-up. Median age was 72 years (interquartile range [IQR] 65–87). 64 patients (87.7%) were men. 40 (54,8%) had a sexual transmission, 1 (1,5%) by intravenous drug use and 30 (41.1%) had an unknown transmission. 30 (41.1%) presented an advanced clinical stage of disease at diagnosis. Median Charlson index was 5 (IQR 1–11) [4 (65-74y) vs 8 (>75y) p=0,009]. Arterial hypertension (44,1% vs 77,3%, p= 0,007), isquemic cardiopathy (9,8% vs 31,8%, p=0,02) and chronic kidney disease (23,5% vs 50%, p=0,03) were significantly higher in the older subgroup. Most (88.6%) had a viral load < 50 copies, and median CD4/CD8 ratio was 0.70 without difference of the age.
Conclusions: The study population was generally diagnosed at an advanced stage of HIV with a plurality infected through sexual transmission. Patients had high levels of comorbidity, especially in older patients. Despite having good virological and immunological control, the inversion of the CD4/CD8 ratio persists.

Key words:
HIV. Cross-sectional study. Elderly. Comorbidity.

Situación virológica e inmunológica y comorbilidades en ancianos con infección por VIH

Resumen

Fundamentos: El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características clínicas, terapéuticas y analíticas de nuestros pacientes VIH mayores de 65 años.
Material y métodos: Estudio transversal de pacientes en seguimiento en el Hospital General Universitario de Alicante con diagnóstico de infección por VIH y habiendo nacido antes del 1 de agosto de 1952.
Resultados: Se incluyeron 73 pacientes de un total de 1280 pacientes en seguimiento. La edad media fue 72 años (rango intercuartílico [RIC] 65-87). 64 pacientes (87,7%) fueron varones. 40(54,8%) tuvieron una transmisión sexual, 1 (1,5%) por administración de drogas parenterales y 30 (41.1%) tuvieron una transmisión desconocida. 30 (41,1%) presentaron un estadio clínico avanzado al diagnóstico. La mediana de índice de Charlson resultó en 5(RIC 1-11), estadísticamente superior en el grupo de más edad [4(65-75 años)vs 8(>75 años) p=0,009]. Predominan la hipertensión (44,1%vs77,3%, p= 0,007), la cardiopatía isquémica (9,8%vs31,8%, p=0,02) y la enfermedad renal crónica (23,5%vs50%, p=0,03). El 88,6% tenían una carga viral <50 copias y la mediana del cociente CD4/CD8 fue de 0,70 sin diferencias significativas por edad.
Conclusiones: La población analizada se caracteriza por un diagnóstico en estadio avanzado predominando el mecanismo de transmisión sexual. Existe elevada comorbilidad, la cual es mayor en los pacientes más añosos; y un buen control virológico e inmunológico, pero persiste inversión del cociente CD4/CD8.

Palabras clave:
VIH. Estudio transversal. Edad avanzada. Comorbilidad.

* These authors contributed to the manuscript equally and share first authorship

Correspondencia: Cristian Herrera García
E-mail: cristianladg@hotmail.com

Introduction

HIV was first discovered in 1983. Since then, medical and treatment advances —especially highly active antiretroviral therapy, which became available in 1997— have continued to extend the life expectancy of people living with HIV (PLHIV)[1-4].

In the general population, people over the age of 65 years are considered older adults, as this age threshold has traditionally been linked to social and work-life changes signalling a new stage in adult life[1,2]. In the population of PLHIV, age over 65 is regarded as very advanced[3]. These patients seem biologically older than their years would indicate, and they tend to have health problems associated with older subgroups[2,5].

In 2015, about 41,5% of PLHIV in Spain are at least 50 years old, and this figure is expected to reach 73% by 2030[3]. As the life expectancy of PLHIV continues to increase, it is important to understand the epidemiological characteristics of this population in order to offer them the best treatment and address their comorbidities in a holistic way[1,3].

Our study aims to assess the clinical, treatment, and analytical characteristics of older HIV-positive patients, comparing patients aged 65–74 versus those aged ≥75 years.

Material and methods

Study design

Observational retrospective cohort study.

Study setting

The General University Hospital of Alicante is a public hospital with a catchment area of 270,000 inhabitants; its cardiac surgery service is a reference center for the province of Alicante (approximately 1.9 million inhabitants) on the Mediterranean coast of Spain.

Study population

People diagnosed with HIV, born before 1 August 1952, and in follow-up as outpatients in the Infectious Diseases Unit of the General University Hospital of Alicante up to at least 1 August 2017.

Study variables

We collected variables related to epidemiology, route of transmission, drug treatments, antirretroviral therapy, underlying diseases (dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, fractures, cancer, ischemic cardiopathy, osteopenia, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arterial disease, hepatitis C, stroke, venous insufficiency, hyperuricemia, dementia), Charlson comorbidity index[6], HIV stage and analytical and immunological parameters (estimated glomerular filtration rate, CD4 and CD8 cells, CD4/CD8 ratio and viral load).

Data collection

Patients' clinical records were retrieved from the informatics systems Abucasis® (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, Spain) and Orion Clinic® (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, Spain) systems to collect study variables

Data analysis

Data analysis was undertaken using IBM SPSS software (version 23.0). Patients aged 65 to 74 years were compared to those aged 75 or older by means of the chi-square statistic for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. P-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Ethical aspect

Data confidentiality and patient anonymity were maintained at all times, in accordance with Spanish regulations on observational studies. Patient identifiable information was deleted before the database was analyzed; thus, it is not possible to identify patients on an individual level either in this article or in the database. This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Research Ethics Committees of the hospital.

Results

Of the 1280 patients in follow-up at the Infectious Diseases Unit on 1 August 2017, 73 (5.7%) were aged 65 or older. Of these, 51 were aged 65 to 74, while 22 were 75 years old or older.

Table 1 presents patients' epidemiological, clinical, virological and immunological characteristics, both in the total sample and by age subgroup. 64 patients (87.7%) were men and 9 (13,3%) women. 30 (41.1%) presented a clinical stage C disease, according to the Centers for Disease Control and Prevention staging system[7]. The most frequent known route of transmission was sexual (38.4% homosexual and 16.4% heterosexual), only 1 (1.5%) was by intravenous drug use while 41.1% either did not know or did not admit it. Median time since diagnosis was 18 years (interquartile range [IQR] 15.0–20.5). Twenty (27.4%) patients were diagnosed between 1987 and 1997, 56 (53.4%) between 1998 and 2007, and 6 (8.2%) between 2008 and 2017.

Table 1. Epidemiological, clinical, analytical, and immunological characteristics of elderly patients with HIV.

Variables	Age ≥ 65 years	65-74 years	≥ 75 years	P value
Men, n (%)	64 (87.7)	43 (84.3)	21 (95.5)	0.18
Years since HIV diagnosis, median (IQR)	18 (15-20.5)	18 (15-22)	18 (13-19)	0.40
Number of follow-up visits in previous year, median (IQR)	5 (2.25-7.0)	5 (2.5-8.0)	5 (3.0-7.0)	0.75
Route of transmission				
Homosexual, n (%)	28 (38.4)	19 (37.3)	9 (40.9)	0.62
Heterosexual, n (%)	12 (16.4)	10 (19.6)	2 (9.1)	0.33
Transfusion, n (%)	2 (2.7)	1 (2.0)	1 (4.5)	1.00
Intravenous drug use, n (%)	1 (1.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.00
Unknown, n (%)	30 (41.1)	20 (39.2)	10 (34.5)	0.76
Drug treatments				
Number of prescriptions, median (IQR)*	5 (3-8)	4 (3-7)	7 (3-10)	0.001
Antirretroviral therapy				
Integrase inhibitors, n (%)	27 (37.0)	17 (33.3)	10 (45.5)	0.23
NNRTIs, n (%)	20 (27.4)	17 (33.3)	3 (13.6)	0.083
Protease inhibitors, n (%)	13 (17.8)	7 (13.7)	6 (27.3)	0.24
Protease and integrase inhibitors, n (%)	12 (16.4)	9 (17.6)	3 (13.6)	0.92
General drug treatments				
Hypolipidemics, n (%)	43 (59.7)	29 (58.0)	14 (63.6)	0.65
Antihypertensives, n (%)	37 (51.4)	21 (42.0)	16 (72.7)	0.016
Antidiabetics, n (%)	21 /29.2)	14 (28.8)	7 (31.8)	0.74
Psychotropic drugs, n (%)	21 (29.2)	14 (28.0)	7 (31.8)	0.74
Stomach protector, n (%)	17 (23.6)	10 (20.0)	7 (31.8)	0.28
Antiplatelet, n (%)	15 (20.8)	6 (16.0)	7 (31.8)	0.13
Analgesics, n (%)	10 (13.9)	6 (12.0)	4 (18.2)	0.49
Steroids, n (%)	3 (4.29)	2 (4.0)	1 (4.5)	1.00
Anticoagulants, n (%)	6 (8.3)	3 (6.0)	3 (13.6)	0.36
Underlying diseases				
Dyslipidemia, n (%)	54 (74.0)	37 (72.5)	17 (77.3)	0.67
Arterial hypertension, n (%)	39 (53.4)	22 (43.1)	17 (77.3)	0.007
Diabetes mellitus, n (%)	23 (31.5)	15 (29.4)	8 (34.8)	0.56
Chronic kidney disease, n (%)	23 (31.5)	12 (23.5)	11 (50.0)	0.032
Fractures, n (%)	18 (24.7)	10 (19.6)	8 (36.4)	0.13
Cancer, n (%)	17 (23.3)	11 (21.6)	6 (27.3)	0.57
Ischemic cardiopathy, n (%)	12 (16.4)	5 (9.8)	7 (31.8)	0.020
Osteopenia, n (%)	11 (15.1)	6 (11.8)	5 (22.7)	0.39
COPD, n (%)	11 (15.1)	6 (72.6)	5 (22.7)	0.23
Peripheral arterial disease, n (%)	10 (13.7)	4 (7.8)	6 (27.3)	0.057
Hepatitis C, n (%)	8 (11.0)	7 (13.7)	1 (4.5)	0.42
Stroke, n (%)	7 (9.6)	1 (5.9)	4 (18.2)	0.19
Venous insufficiency, n (%)	6 (8.2)	3 (5.9)	3 (13.6)	0.36
Hyperuricemia, n (%)	4 (5.5)	3 (5.9)	1 (4.5)	1.00
Dementia, n (%)	2 (2.7)	1(2.0)	1 (4.5)	1.00
Active tobacco use, n (%)	18 (24.7)	14 (27.5)	4 (18.2)	0.38
Charlson comorbidity index, median (IQR)	5 (1-11)	4 (1-9)	8 (3-12)	0.009
HIV stage				
A, n (%)	31 (42.5)	26 (51,0)	5 (22,7)	0.02
B, n (%)	12 (16.4)	6 (11,8)	6 (27,3)	0.16
C, n (%)	30 (41.1)	19 (37,3)	11 (50,0)	0.31
Nadir CD4 cells/µL				
<200, n (%)	41 (56.2)	28 (54,9)	13 (59,1)	0.91
200-499, n (%)	27(37.0)	20 (39,2)	7 (31,8)	0.81
>500, n (%)	5 (6,8)	3 (5,9)	2 (9,1)	0.92
Analytical and immunological parameters				
eGFR, median (IQR)	71 (56-83)	76 (61.5-86)	61 (45-79)	0.012
CD4 cells/µL, median (IQR)	663 (353-847)	703 (491-832)	581 (429-882)	0.55
CD8 cells/µL, median (IQR)	852 (620-852)	893 (693-1450)	716 (536-1147)	0.072
CD4/CD8 ratio, median (IQR)	0.70 (0.48-0.93)	0.67 (0.45-0.90)	0.71 (0.51-0.93)	0.38
Viral load < 50 copies/mL**, n (%)	62 (88.6)	44 (89.8)	18 (85.7)	0.69

*missing values (1/1/0), ** (3/2/1)

In bold, statistically significant differences. COPD: chronic pulmonary obstruction disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; IQR: interquartile range; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Regarding comorbidities, median Charlson index was 5 (IQR 1–11). Fifty-four (74.0%) patients presented dyslipidemia; 39 (53.4%), arterial hypertension; 23 (31.5%), diabetes mellitus; 23 (31.5%), chronic kidney disease (defined as an estimated glomerular filtration rate [eGFR] of < 60 mL/min); 12 (16.4%), ischemic cardiopathy; and 10 (13.7%), peripheral arterial disease. The rest of the comorbidities are presented in Table 1.

Compared to patients aged 65 to 74 years, patients over 75 showed a statistically higher Charlson index (8, IQR 3–12 versus 4, IQR 1–9; p = 0.009) along with greater prevalence of hypertension (n = 17, 77.3% versus n = 22, 43.1%; p = 0.007) and ischemic cardiopathy (n = 7, 31.8% versus n = 5, 9.8%; p = 0.020). There were also more older patients with a low eGRF (n = 11, 50.0% versus n = 12, 23.5%; p = 0.032).

With respect to pharmacological treatments, patients were prescribed a median of 5 drug treatments (IQR 3–8), with this number higher in the older group (7, IQR 3–10 versus 4, IQR 3–7; p = 0.001). In terms of which drugs they were taking, 43 (59.7%) were on hypolipidemics, and 37 (51.4%) on anti-hypertensives; the latter drug treatment was more common in patients over 75 (n = 16, 72.7% versus n = 21, 42.0%; p = 0.016). Other prescribed treatments are listed in Table 1.

The antiretroviral treatment regimen was classified according to the third drug treatment. Twenty-seven patients (37.0%) were on integrase inhibitors and 20 (27.4%) on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Older patients were less likely to use the latter drugs (n = 3, 13.6% versus n = 17, 33.3%; p = 0.083).

Median CD4 lymphocyte count was 663 cells/µL (IQR 653–847), while the median CD8 count was 852 cells/µL (IQR 620–852). The median CD4/CD8 ratio was 0.70, and it was similar in both age groups. Most patients (n = 62, 88.6%) had a viral load of less than 50 copies/mL, and this was unrelated to the number of pills taken, the length of antiretroviral treatment, or age.

Discussion

The results of our study show a notably low percentage of adults aged 65 or older (5.7%) among HIV-positive patients. Among these, very few acquired the infection through intravenous drug use. These results can be explained by the premature mortality among PLHIV due to the higher morbidity associated with intravenous drug use[8]; and the timing of the HIV/AIDS epidemic worldwide, as people who were infected under the age of 35 and who also had access to antiretroviral treatment could probably not have turned 65 yet[9,10].

Our patients showed a high burden of comorbidities, indicating a high demand for care and healthcare resources. Cardiovascular comorbidity was the most prevalent: three of four patients presented dyslipidemia and more than half arterial hypertension, which is consistent with the literature[11]. A higher prevalence of cardiovascular disease was seen in literature and values are similar to our study[11,12]. The prevalence of chronic kidney disease is high in HIV-infected people and grows with age, similar than other studies.

Polymedication in our group of patients was high and increased with age and it`s correlated with the literature[11]. The risk of interactions and poor treatment compliance increases exponentially to greater drug consumption. It is therefore a relevant factor to be taken into account in patients with HIV[2].

Despite the high percentage of patients with a previous diagnosis of AIDS and the high median years since diagnosis, 88.6% of the patients showed an HIV viral load of less than 50 copies/mL at the assessment time point. However, even with this virological success, the median CD4/CD8 ratio was lower in our study population than in the unit as a whole. The inversion of the CD4/CD8 ratio is a marker of immunosenescence, and it has been associated with a greater presence of comorbidities and premature death[13]. We also observed that advanced age did not affect virological and immunological status.

The study has some limitations. First, it is an observational, retrospective study developed in a single centre with a specific population and a reduced number of patients which could limit the generalization of our results. Other factors are showing great relevance when studying elder HIV patients such as frailty, quality of life or sarcopenia[14,15]; however, they weren't study. Nowadays frailty is a trendy topic to explain that. It is an aged related syndrome of decreased physiological reserve which is indepently associated with HIV infection. Frailty seems to be a predictor of adverse health outcomes, such as comorbidities, falls and disability, and can be measured in people aging with HIV by frailty index and frailty phenotype[16,17]. It is necessary to study differences between patients aged 65 to 74 years and over 75 to know the changes with ageing.

In conclusion, the study population was generally diagnosed at an advanced stage of HIV or AIDS, with a plurality infected through sexual transmission. Patients had high levels of comorbidity, especially cardiovascular disease and chronic kidney disease; which are significantly higher in patients older than 75. Despite having good virological and immunological control, the inversion of the CD4/CD8 ratio persists.

Due to the improvements in virological treatments and HIV-patients' healthcare`s quality, the life expectancy of this population is growing dramatically and thus comorbidities and health problems related to ageing[3]. This is a novel paradigm

which physicians are going to face on in a short period of time. So that, according Negredo *et al*[2] the ageing of PLHIV population constitutes a new challenge for clinicians who treat people with this disease, and it will compel health professionals and researchers to reevaluate the care that these patients will need in the not-so-distant future.

Bibliography

1. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). *Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
2. Negredo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, Guaraldi G, Mallon P, Moltó J, Serra JA, Clotet B. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int*. 2017;1-9.
3. Brañas F, Azcoaga A, García Ontiveros M, Antela A. Chronicity, ageing and multimorbidity. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36 Suppl 1: 15-8.
4. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018; 53:105-10.
5. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Dronda F, López-Bernaldo De Quirós JC, *et al*. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing*. 2017;46:522-6.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41:1-19.
8. Galai N, Safaeian M, Vlahov D, Bolotin A, Celentano DD; ALIVE Study. Longitudinal patterns of drug injection behavior in the ALIVE Study cohort,1988-2000: description and determinants. *Am J Epidemiol*. 2003;158:695-704.
9. De La Fuente L, Bravo MJ, Barrio G, Parras F, Suárez M, Rodés A, *et al*. Lessons from the history of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among Spanish drug injectors. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 5:410-5.
10. Kirk JB, Goetz MB. Human Immunodeficiency Virus in an Aging Population, a Complication of Success. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2129-38.
11. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A, *et al*. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med.* 2018;130:317-24.
12. Guaraldi G, Orlando G, Zona E, *et al*. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
13. Serrano Villar S, Moreno S, Fuentes Ferrer M, Sánchez Marcos C, Ávila M, Sainz T, *et al*. HIV, CD4:CD8 ratio and subclinical aging. *HIV Med.* 2013;15:40-9.
14. Blanco JR, Barrio I, Ramalle-Gómara E, Beltran MI, Ibarra V, Metola L, Sanz M, Oteo JA, Melús E, Antón L. Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215764.
15. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Estany C, Ornelas A, Clotet B, Negredo E. High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5074923.
16. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Godfried MH, Stolte IG, *et al*. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS*. 2016;30(2):241-50.
17. Guaraldi G, Malagoli A, Theou O, Brothers T, Wallace L, Torelli R, *el al*. Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes. *HIV Med*. 2017;18:764-71.

Tuberculosis treatment in paediatrics: liquid pharmaceutical forms

D. Mercadé Frutos, I. Madrid Hidalgo, JM. Suñé Negre

Service Development of Medicines (SDM). Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical chemistry. Faculty of Pharmacy and Food Science. University of Barcelona.

Summary

Tuberculosis is one of the ten main causes of death in the world, infecting more than one million children every year. The treatment of the disease consists of using combination therapy in fixed-dose anti-tuberculosis drug formulations. However, there are no commercial presentations in liquid form that combine the main drugs used for treatment due to the physical and chemical incompatibilities they present in this medium. Health organisations and research groups have carried out the necessary research to obtain a liquid formulation indicated for treating tuberculosis in patients who require such preparations. In 2018 the research group of the Drug Development Service (SDM) of the Faculty of Pharmacy and Food Sciences at the University of Barcelona, successfully developed a liquid formulation for oral administration and an extemporaneous preparation with three of the main anti-tuberculosis agents (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide), achieving a preparation that remains stable for 27 days under refrigeration. In spite of the good results obtained, it is still true that this new formulation has been marketed to the end patient, mainly because tuberculosis is a minority disease in first-world countries, and therefore of little commercial interest.

Key words:
Tuberculosis. Liquid formulations. Paediatrics. Rifampicin. Isoniazid. Pyrazinamide.

Tratamiento de la tuberculosis en pediatría: formas farmacéuticas líquidas

Resumen

La tuberculosis es una de las diez principales causas de muerte en el mundo produciendo cada año la infección de más de 1 millón de niños. El tratamiento de la enfermedad consiste en utilizar terapia de combinación en formulaciones de dosis fija de antituberculosos. Sin embargo, no existen presentaciones comercializadas en forma líquida en todo el mundo que combinen los principales fármacos utilizados como tratamiento debido a las incompatibilidades físico-químicas que presentan en este medio. Organizaciones de salud y grupos de investigación han realizado la investigación necesaria para obtener una formulación líquida indicada para tratar la tuberculosis en pacientes susceptibles de tomar este tipo de preparados. El año 2018 el grupo de investigación del Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, elaboró con éxito una formulación líquida de administración oral y preparación extemporánea con tres los principios activos antituberculosos considerados de primera línea (rifampicina, isoniazida y pirazinamida), logrando un preparado estable durante el período de 27 días bajo condiciones de refrigeración. A pesar de los buenos resultados obtenidos, aún hoy en día es todo un reto que esta nueva formulación llegue comercializada al paciente final, debido principalmente a que la tuberculosis es en los países del primer mundo, es una enfermedad minoritaria y, por tanto, de bajo interés comercial.

Palabras clave:
Tuberculosis. Formulaciones líquidas. Pediatría. Rifampicina. Isoniazida. Pirazinamida.

Correspondencia: Debora Mercadé Frutos
E-mail: debora.mercade@ub.edu

Introduction

Tuberculosis (TB) is a bacterial infection caused by a *mycobacterium* called *Mycobacterium tuberculosis*. The bacterium usually attacks the tissue of the lungs, but it can also spread to different parts of the body. The infection is transmitted from person to person through airborne bacilli, and only a small amount of inhaled bacilli is enough for a person to become infected. It is estimated that a quarter of the world's population has "latent tuberculosis", i.e., they are infected with the bacillus, but have not yet developed the disease or do not transmit the infection. Between 5 and 10% of the latent population risks ending up with the disease during their lifetime. When the disease develops, and therefore the first symptoms appear (cough, fever, night sweats, etc.), known as "active tuberculosis", if it is not treated, it can persist for many years and can even lead to chronic disease.

In all cases, the disease is treated when in its active form, based on the joint administration of different anti-tuberculosis drugs. The established dosage schedule includes a 6- to 9-month treatment period, which, together with other factors such as adverse effects, the limitation of pharmaceutical forms in commercial presentations or daily dosage complexity, requires high patient therapeutic adherence. This is one of the main approaches to eradicating this pathology, not only by obtaining anti-tuberculosis medicines, but also by achieving good therapeutic adherence by patients.

Despite the advances in the methods used to prevent and treat the disease, at present, TB is one of the main causes of death in the world and the main cause of death among the HIV-positive population. It is estimated that in 2018, of the 10 million people infected, 1.1 million children died of TB[1].

Pharmacological treatment

TB can be treated and cured. Treatment against the active form, which is sensitive to antibiotics, is with a standard combination of four antimicrobial drugs; rifampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E), administered for a minimum of six months. Support to the patient, by means of informing and assistance throughout treatment, is essential in order to guarantee therapeutic compliance and, consequently, total remission of the disease.

Between 2000 and 2018, it is estimated that 58 million lives were saved thanks to the diagnosis and effective treatment of TB[1].

The use of fixed-dose combination therapy (FDC) in a standardised system is the fundamental strategy proposed jointly by the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (UICTER) for the treatment of TB. This type of therapy is defined as treatment with two or more drugs. This combination of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) has proven to be successful in the treatment of infectious diseases such as TB and its resistant forms.

Among the different treatments to combat TB, there are first-line treatments, which are chosen when the disease has been diagnosed, and second-line treatments, used when resistance or complications arise during the administration of first-line treatments. R, H and Z are considered first-line, and the combination of the three is standard for most health organisations in the world[2,3]. Updates to the guidelines for the pharmacological treatment of TB also include E in first-line therapy, advising its withdrawal in the event of obtaining an antibiogram with sensitivity to R, H and Z[2].

Among the treatments considered as second-line therapy are APIs such as streptomycin (S), amikacin (Am), capreomycin (Cm), kanamycin (Km) or those belonging to the family of fluoroquinolones (mainly levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx) and gatyphloxacin (Gfx)[2].

Although some patients present TB that is ultra-resistant or pharmaco-resistant to second-line anti-tuberculosis drugs, in this case it is recommended to use longer-term treatments with drugs such as bedaquilin and delamanide[1,2].

At present, anti-tuberculosis presentations exist on the market nationwide and include the principles considered as first-line treatment in the same presentation. Some of these active ingredients are also presented individually.

Table 1 shows the presentations of R, H, Z, and E alone or in combination that exist in Spain[4].

Table 1. National presentations of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol[4].

Active ingredient(s)	Pharmaceutical form
Rifampicin	Capsules Oral Suspension Recovered tablets Injectables
Isoniazid	Injectables Tablets
Pyrazinamide	Tablets
Ethambutol	Recovered tablets
Rifampicin + Isoniazid	Recovered tablets
Rifampicin + Isoniazid +Pyrazinamide	Recovered tablets
Rifampicin+Isoniazid+Pyrazinamide +Ethambutol	Tablets

Table 2. International presentations of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol[5].

Active ingredient(s)	Pharmaceutical form
Rifampicin	Capsules Injectables Oral Suspension
Isoniazid	Tablets Injectables
Pyrazinamide	Tablets
Ethambutol	Tablets Recovered tablets
Rifampicin + Isoniazid	Tablets Recovered tablets Film-coated tablets
Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide	Tablets Film-coated tablets

Similarly, on an international level, presentations of the APIs considered first-line treatments exist individually or in combination in the same presentation. Table 2 shows the presentations of R, H, Z, and E alone or in combination that exist in the international market[5].

Clearly there is a lack of high-quality liquid formulations for anti-tuberculosis products, either alone or in combination with each other. Only R is marketed nationally and internationally in oral suspension form, leaving H, Z and E aside, in this type of preparation, despite being considered a first-line therapy.

It is important to note that most of the medicines used to treat TB are designed for adults. They can be counterproductive when administered to the paediatric population, since manipulating them for administering to children usually leads to inaccurate dosage, which can lead to a reduction in effectiveness due to under- or over-dosing. It should be noted that children are not small adults, and therefore, the commercial presentations for adults are not designed for their physiological and metabolic characteristics. The dosage must be adjusted to take the patient's, age, weight and body surface area into account[6,7].

However, the scientific community takes these differential aspects and characteristics of this population group very much into account, and at the level of the Regulatory Agencies it tries to promote research by creating new regulations that promote the stimulation of research in the areas where knowledge is scarce and making more medicines available for children[8,9]. There is still growing concern about the development of medicines for paediatric patients due to the existence of a number of drawbacks, such as low commercial interest and/or the existence of a possible conflict in the implementation of clinical services, which obviously conditions the development of specific medicines for paediatrics[7-9].

The fact that paediatric patients take medicines whose established dosage and pharmaceutical form are designed for the adult population means that therapeutic compliance remains low and, consequently, so do the success of treatment and the chances of cure. Therefore, one of the keys to achieving good therapeutic adherence is to obtain an additional pharmaceutical form that is adapted to the needs of the paediatric population, given the physiological heterogeneity of this group.

Furthermore, it should be considered that the paediatric dosage is established according to weight, and this hinders treating with tablets or capsules marketed in specific doses[10]. The use of medicines in the form of solutions or oral suspensions enables adapting the dosage for administration according to the patient's weight. The WHO[11] dosage guidelines indicated for R, H and Z are set out in Table 3.

However, as can be seen in Tables 1 and 2, there is still no medicine that combines the three APIs in the appropriate form for paediatric administration. In terms of formula development, masking the unpleasant taste of a liquid formulation is not an easy task, and colourings and flavourings can trigger allergic reactions in children. It should also be noted that the stability and bioavailability of the formulated medicines may not be satisfactory and that the excipients may exacerbate the conditions previously mentioned[3,8]. It is important to define the chemical, physical and technological characteristics of the three APIs in order to be able to produce a robust and appropriate design for some of the pharmaceutical forms used in paediatrics.

Liquid formulations

Whenever possible, oral administration is preferable. This is the most physiological, the safest and the easiest route to use[12]. Liquid formulations are part of the various formulations that allow the administration of drugs orally. The Royal Spanish Pharmacopoeia defines liquid formulations for oral use as solutions, emulsions or suspensions containing one or more APIs in an additional vehicle, normally water[13]. For its part, the latest revision of the European Pharmacopoeia indicates that liquid pharmaceutical forms are usually solutions, emulsions or suspensions containing one or more active substances in a suitable vehicle. In addition, liquid preparations, as extemporaneous preparations, are powders or granules that should be reconstituted before administering with a suitable vehicle. The vehicle for any preparation for oral use is chosen considering the nature of the active substance(s) and to provide the appropriate organoleptic characteristics for the intended use of the preparation[14]. This type of preparation is suitable for selected groups of patients, such as the paediatric population, the general population, people with

Table 3. Dosage guidelines for rifampicin, isoniazid and pyrazinamide[11].

Antitubercular	Dose (mg/kg/day)	Positive trend	Rang therapeutic (mg/kg/day)	Maximum dose (mg/day)	Observations
Rifampicin	15	Delivery in once or twice per day	10-20	600	_____-
Isoniazid	10	Once per day 30 minutes before meals or 2 hours later	10-15	300	In combination with rifampicin do not exceed 10 mg/kg/day for hepatotoxicity problems
Pyrazinamide	25	Once per day	20-30	2000	_____-

swallowing problems and users of enteral nutrition probes, so as to allow the simple, safe and effective administration of the medicine in question. In addition, they allow adjusting the exact dose according to the weight and characteristics of the specific patient, providing the adequate quantity of liquid medication in each case.

The liquid preparations used in the case of TB are basically intended to treat the paediatric patient but can also be used to treat patients who are susceptible to overmedication in liquid form. They are very useful for the paediatric population as they are better adapted to the patient's characteristics, facilitate drug administration, and allow greater dosage flexibility to adapt to the patient's weight and age. However, from a galenic point of view, oral liquid formulations present several disadvantages, such as a shorter shelf life and less stability than solid oral forms, physico-chemical incompatibility problems, microbial contamination and, in many cases, an unpleasant taste. Therefore, it is not surprising that pre-formulation studies play a decisive role when preparing this type of preparation, using compatible vehicles that facilitate the administration of the drugs and the addition of excipients that improve not only the organoleptic characteristics but also the conservation and stability of the final formula[15].

In the clinical practice, however, there is a need to administer anti-tuberculosis drugs in FDCs (fixed-dose combination) using a liquid vehicle to ensure correct dosage and good therapeutic adherence. Therefore, it is not surprising that in this type of presentation, there are many differences in the liquid form of the main API considered to be of prime importance (especially in the case of R, H and Z).

It should be noted that the order of sensitivity to the degradation of the three API in a liquid environment is R > H > Z, which can be considered as a practically stable API. Moreover, with regard to FDC products, the stability of R is still lower when compared to the presence of the other APIs, since the combination of the three compounds directly affects their stability. The degradation of R is generally insignificant when alone or in combination with Z, but when combined with H it causes this phenomenon to occur at a very high level[16].

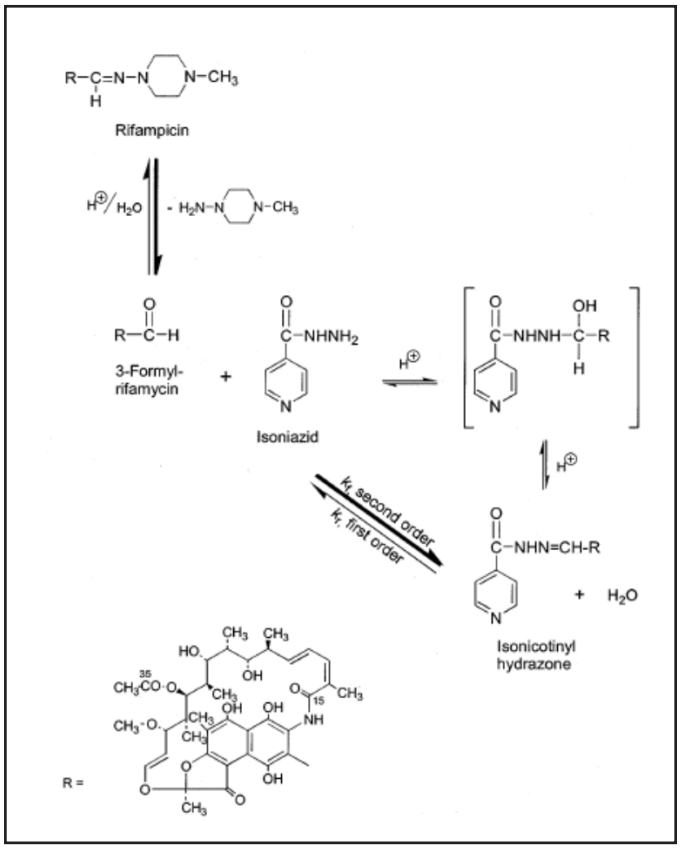
In terms of stability, the results obtained from *in-vitro* and *in-vivo* studies show that the presence of H increases the decomposition of R in mid-acid[17,18]. Furthermore, under *in-vivo* conditions, it should be noted that this process of degradation is favoured in fasting subjects, where the pH of the stomach is between 1.4 and 2.1[16].

Under acid conditions, 3-formyl rifampicin is formed, which interacts with H by giving a second-order reaction, a hydrazone. This hydrazone, when unstable in an acid environment, regenerates H and 3-formyl rifampicin through a pseudo-first-order reaction. As the second-order reaction is faster than the initial one (R with 3- formyl rifampicin) and the first-order reaction (hydrazone with H and 3- formyl rifampicin), the overall reaction favours the formation of the hydrazone (Figure 1). As a result, the degradation of R and its consequent decrease in stability and bioavailability is observed[16].

Furthermore, the addition of Z to a formulation containing the other two active ingredients increases the degradation of R because Z catalyses the reaction that occurs to form the hydrazone. This catalytic effect is due to the fact that it intervenes directly at intramolecular proton transfer level[16,19,20].

Taking into account the physico-chemical alterations that occur between the active ingredients, the enteric coating of one of the compounds could be considered as a possible solution. It is advisable to coat R, as it is much more sensitive than H to acid degradation, which occurs even without having interacted with

Figure 1. Mechanism of rifampicin degradation in the presence of isoniazid[16].



any of the other components of the formulation. Another possible solution that could be considered is to raise gastric pH by adding an alkalising substance. In a basic environment R would be in its most insoluble form, which would produce less decomposition of the active ingredient. Sodium bicarbonate is recommended as an alkalising substance and the use of antacids containing adsorbent substances is not recommended as it would cause a decrease in the bioavailability of R[16].

Another way for consideration is to make a liquid pharmaceutical form where the vehicle for use is oily. Different articles and patents show good results at when developing liquid pharmaceutical forms using oily media with bitter active ingredients, susceptible to hydrolysis[21] or sensitive to acidic environments[22].

Vegetable oils (sesame or soybean oil) and/or medium-chain triglycerides (MCT) are basically used as oily vehicles, the latter being the most used due to their low caloric intake and low propensity to rancidity. This low sensitivity to oxidation is due to the fact that the fatty acids they contain are saturated, and therefore do not have double bonds that can react with oxygen to produce aldehydes, the agents that cause rancidity[21,22].

It is also important to consider certain factors when formulating. Studies performed at different pHs (2-10) and in the presence and absence of phosphate regulatory solution to determine the stability and solubility profile of the three active ingredients using different surfactants (poloxamer 188, poloxamer 407, and sorbitol), suspending agents (carbopol 934 and carbopol 974F) and cyclodextrins, conclude that the use of the agents mentioned for the manufacture of a drug containing R, H and Z is not recommended because they affect the stability of the active ingredients[3].

Another factor to bear in mind when formulating the drug is that although H is stable in an acidic medium, in the presence of reduced sugars such as galactose, lactose, glucose or mannose, it forms hydrazones, which are characterised by being poorly absorbed by the gastrointestinal tract[16].

Other studies recommend taking advantage of the hydrophilic nature of H and Z with respect to the lipophilic nature of R to make a drug that contains all three active ingredients stably. These studies propose the microencapsulation of H and Z in a hydrophilic environment using polymers for forming suspended micro-spheres in a lipidic phase which contains dissolved R. These micro-spheres prevent interaction and hydrolysis between the APIs[3].

In spite of the instability presented, especially by R and H individually and in liquid form, at hospital level, standardised master formulas of the APIs are prepared separately, in an attempt to fill the existing gaps. These preparations are made by the Hospital Pharmacy Service and mix a stable quantity of APIs in the form of powder with water preservative and 70% sorbitol in the case of H, with a simple, watery syrup in the case of E, and only with simple syrup in the case of Z[23]. In the cases of E and Z, simple syrup is used to mask the taste and, due to its properties, as an anti-microbial.

Although the validity period is 30 days, in all cases it is indicated that the results of the physico-chemical stability studies[23] are pending, but considering the information obtained on the stability of these drugs in liquid medium, a decrease is to be expected in the richness of the master formulas within a few days due to the degradation of the APIs. Furthermore, when preparing a formula of this type, the solubility of the API must be taken into account in order to select an appropriate vehicle and, if a suspension is obtained, the corresponding pre-formulation studies must be carried out to select excipients with the required added viscosity, which facilitates the redistribution of the API and prevents the appearance of phenomena such as caking or creaming, as well as the addition of preservatives to prevent the growth of microorganisms and fungi and taste- and/or smell-masking agents. The

particle size of the APIs must also be taken into account when making a liquid pharmaceutical form, particularly in the case of suspensions, since they can greatly condition the final stability of the latter. If the resulting liquid preparation is not homogeneous, it can critically condition the correct dosage of the drug and, consequently, the cure or worsening of the disease, as it can increase the appearance of adverse effects due to overdosage.

In short, all that is proposed as a solution at hospital level is the development of standardised master formulae of different anti-tuberculosis agents to try to solve the problem existing at the time of administering them to the child population. We must bear in mind that there is still a long way to go for hospitals to obtain a medicine in liquid form from the three stable, safe, effective and quality-tasting drugs, without any pre-formulation studies to guarantee the correct bioavailability of the APIs.

In 2015, the WHO and UNICEF *(United Nations Children's Fund)* issued a joint statement for all national TB programmes to replace medicines for the adult population used in children weighing less than 25 kg with the dispersible TB vaccine developed by the WHO and the Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance). These new preparations will follow the dosage guidelines published in the WHO Guide to National TB Programmes on the Management of TB in Children[24,25].

Although there is great hope that the joint WHO/UNICEF publication will improve therapeutic adherence by the paediatric population and put an end to the problems caused by incorrect dosage, it is still not a reality that is suitable for the administration of dispersible FDC forms. Although the WHO proposal calls for the substitution of classic treatments with these new forms of administration, it is clear that their creation is mainly aimed at meeting the needs of underdeveloped countries, those most likely to suffer from TB, and those with a higher incidence of the disease. Therefore, there is still a lack of TB treatment in developed countries, particularly for children.

In fact, the research by Chen in 2000 rejected and considered the formulation of a liquid pharmaceutical form of the three drugs simultaneously for the treatment of TB unfeasible. The research carried out at Rhodes University (USA) studied the behaviour of the three APIs combined in solutions with different pHs (from 2 to 10) and the presence and absence of surfactants and cyclodextrins, suspension agents and phosphate regulatory solution, concluding that in all cases, the stability of the active ingredients is equally compromised and the addition of the proposed compounds to stabilise the solution[3].

Between 2015 and 2018, the research group of the Drug Development Service (SDM) of the Faculty of Pharmacy and Food Sciences at the University of Barcelona studied and finally obtained a liquid formulation for oral administration and an extemporaneous preparation with three of the main anti-tuberculosis agents, R, H and Z. This preparation contains all three phases in the same formulation and is stable for a period of 27 days under refrigeration (5 ºC ± 3 ºC). In order to develop this formula, a wide bibliographic survey was carried out, covering all the subjects related to obtaining the final preparation, from the properties of the APIs to the existing galenic and stability studies. Also, an in-depth study of the physical, chemical and technological characteristics of R, H and Z was carried out in order to develop a series of pre-formulation and formulation studies with different excipients, with the aim of obtaining results in the galenic field such as the solubilisation of the APIs, the stabilisation of the pharmaceutical form and/or obtaining a preparation with additional organoleptic characteristics, always with the final objective of achieving a preparation with all three APIs in a stable manner. During the formulation studies, difficulties arose mainly concerning the different physical and chemical properties, especially in terms of the solubility of the APIs and incompatibilities between them and between the different vehicles under study. The preparation of different formulations and the evaluation of different parameters of each of them allowed us to overcome the galenic and stability problems that arose and, through the use of analytical procedures that corroborated the viability of the final formulation. Pre-formulation and formulation studies, stability studies and the development and validation of the analytical method were carried out in order to obtain a new medicine that allows the combination of the three most used APIs for the treatment of TB in the paediatric population for administering in a simple, joint, individualised manner. This has been possible after exhaustive research, which has enabled proposing, as a new medicine, an anhydrous suspension of an extemporaneous preparation of oral administration of the drug in paediatric patients, with the advances that it has already made in terms of therapeutic adherence, of therapeutic compliance and, consequently, of curing the disease, as well as individualised dosage according to the characteristics of each patient, guaranteeing both the effectiveness of the treatment and the reduction of possible harmful effects derived from incorrect drug dosage[26].

Obtaining a liquid preparation with the three main anti-tuberculosis agents allows them to be administered together, simply and individually, to the paediatric population, adapting them at all times to the particularities and needs of each patient. In the treatment of TB in infants, this liquid formulation is, to date, the best solution in the field of therapeutics and pharmaceutical technology, and it allows solving the current problem of administering a TB treatment to the paediatric population. Despite the

results of the studies carried out by the SDM research group, this preparation has not yet reached the end patient, and although it would offer clear advantages for treating this type of disease, TB is now a minority disease in first world countries. As a research group, a series of -steps have been taken to help make the new product known in different areas where it could be of interest, from exposure in thematic forums for pharmaceutical laboratories to meetings with companies and associations related to the sector and to the pathology, without obtaining any positive response, due, principally to considering that the investment that must be made to bring this product to market is not going to see any satisfactory financial returns. Therefore, it is up to governments and the pharmaceutical industry to jointly commit to marketing this liquid formulation and ensure that all paediatric patients can benefit from this treatment, which would help to cure and eradicate the disease.

Conclusions

The combination of the three active ingredients most commonly used to treat tuberculosis (R, H and Z) via a common dosage form poses a challenge due to the physico-chemical instabilities that arise when mixed in an aqueous vehicle. Many studies have been conducted unsuccessfully in order to try to solve the problems of stability. In 2018, the research group of the Drug Development Service (SDM) of the Faculty of Pharmacy and Food Sciences at the University of Barcelona developed an anhydrous suspension containing the three active ingredients (R, H and Z) that remained stable for 27 days under refrigeration. This represents an improvement in the dosing regimen and treatment adherence in paediatric patients or patients that may have difficulty swallowing. Despite the clear benefits for dosing and for ensuring treatment compliance and curing the disease, it is still a challenge to get the preparation to the end patient, due to the little commercial interest aroused by this disease among the pharmaceutical industry and the little aid and/or scarce solutions proposed by governments to help it reach the patients who really need it.

Bibliography

1. World Health Organization (2020). Tuberculosis: facts and figures. WHO press centre. Available at https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis [see 04/04/2020].
2. Ministry of Health and Consumer Affairs and Social Welfare (2020). Plan for the prevention and control of tuberculosis in Spain. Available at https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf [see 18/04/2020].
3. Chen Y. The solubility enhancement and the stability assessment of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in aqueous media. Thesis for the degree of Master of Science of Rhodes University, 2000.
4. AEMPS-CIMA Online Information Centre on Medicines (2020). Available at https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html [see 18/04/2020].
5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2020). Medicines: information about specific products. Available in https://products.mhra.gov.uk/substance/?query= [see 18/04/2020].
6. Lorenzo P, Moreno A, Lizascain I, Leza JC, Moro MA, Portoles A. *Basic and clinical pharmacology*. 18th edition. Pan-American Medicine. Madrid, 2008.
7. Bavdekar S.B. Paediatric clinical trials. *Perspectives in Clinical Research*. 2013;4(1):89-99.
8. Diana A, Riet-Nales V, Wang S, Saint-Raymond A, Robert JL. The EMA quality guideline on the pharmaceutical development of medicines for paediatric use. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;435(2):132-4.
9. Zuccotti G, Clementi E, Molteni M, Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. *Pharmacological Research*. 2011;64:169-75.
10. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, *et al.* Antoni Noguera 384 J. Update on the treatment of tuberculosis in children. *Annals of Paediatrics*. 2018;88(1):52.e1-52.e12.
11. WHO. Fixed-dose combinations for tuberculosis: lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Background documents complied by WHO. Available in http://www.who.int/publications/2003/ [see el 17/06/2020].
12. Vila Jato JL. *Pharmaceutical Technology*. Volume I and II Madrid: Summary; 1997.
13. Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products. *Royal Spanish Pharmacopoeia*. 5th edition. Madrid: 2015.
14. European Pharmacopoeia. 10th edition. Liquid preparations for oral use. Disponible en https://pheur.edqm.eu/app/10-1/content/10-1/0672E.htm [see 03/09/2020].
15. Alonso Gonzalo AC. Oral liquid forms. In Vila Jato JL. *Pharmaceutical Technology.* 2nd edition. Ed. Synthesis. Madrid, 2001;2:25-54.
16. Saranjit S, Mariappan R, Sankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. International *Journal of Pharmaceutics.* 2001;238:5-17.
17. Shisho CJ, Shah SA, Rathod IS, Savale SS. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation. M.J. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001;228(1-2):53-67.
18. Sosa M, Széliga ME, Fernández A, Bregni C. Rifampicin and bioavailability in combination formulation. *Ars Pharmaceutica.* 2005;46(4):353-64.
19. Seifart HL, Parkin DP, Donald PR. Stability of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in suspensions used for treatment of tuberculosis in children. *The paediatric infections disease Journal*. 1991;10(11):795-880.

20. Bhutani H, Singh S, Jindal KC, Chackrabuti AK. Mechanistic explanation to the catalysis by pyrazinamide and ethambutol of reaction between rifampicin and isoniazid in anti-TB FDCs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2005;39:892-9.

21. Roig Carreras M, TubauArino P, Julve Rubio J. 16 October 2004. LaboratoriosSalvat S.A. Liquid pharmaceutical composition for oral administration of bitter active substances susceptible to hydrolysis. Patent ES 2 215 665 T3, A61K 47/44, 2 215 665.

22. Cano Corral C, González Rodríguez ML, Pérez Martínez JI, Alarcón-Payer C, Martínez López I, Rabasco Álvarez A. Preparation and characterisation of an omeprazole oil suspension for administration in paediatrics. *Ars Pharmaceutica*. 2012;53(2):29-35.

23. Pharmacology. Informative bulletin. Volume 7. Nº 1 JANUARY - APRIL 2017. SEFH Pharmacists Working Group.

24. WHO (2020). Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. Available https://www.who.int/tb/publications/ChildTbStatementFDCs/en/ [see 04/05/2020].

25. StopTB (2020). Global Drug Facility medicines catalogue. Availablein http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp [see 04/05/2020].

26. Mercadé Frutos D, SuñéNegre JM. 4 June 2018. University of Barcelona. Suspension Formulation for the Treatment of Tuberculosis. Patent EP18382385.5.

Organizado por

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

Barcelona,
16 y 17 de
Noviembre
de 2020

XXIV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Proyectos Internacionales

TB, VIH y COVID-19

Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos

COVID-19 y TB

Microbiología

Cooperación y Plan de Prevención y Control de la TB en España

Brotes complicados
Importancia de los cribados

Cribajes en poblaciones de riesgo

uitb

Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

Programa XXIV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

16 de noviembre de 2020

9,00-10,40 h **MESA: Proyectos internacionales**
Moderadores: Vicente Martín
Josep Franch

Proyecto SMA-TB: Nuevo algoritmo médico de estratificación para predecir las respuestas al tratamiento con terapias dirigidas contra el huésped en pacientes con TB
Cristina Vilaplana

Intentando mejorar el pronóstico de la meningitis tuberculosa: El proyecto INTENSE-TBM
Juan Ambrosioni

Efectividad el regimen 3HP dado anualmente vs una sola vez para prevención de TB en pacientes con VIH. Resultados del ensayo WHIP3TB
Alberto García-Basteiro

El papel de la diabetes en la incidencia de nuevos casos de TB
Violeta Antonio

10,40-11,10 h **Pausa**

11,10-13,05 h **MESA: TB, VIH y COVID-19**
Moderadores: Esteban Martínez, Mercè Gurgui

Epidemiologia de la COVID-19 en España
Fernando Simón

COVID y TB
Adrián Sánchez

Modelo comunitario-hospitalario de educación, prevención y cribado de VIH y TB en inmigrantes
Rogelio López-Vélez

COVID en infectados por VIH
José Luis Blanco

13,05–14,45 h **MESA: Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos**
Moderadores: Maria Luiza de Souza, Andrés Marco

Formulaciones liquidas en los tratamientos antituberculosos
Josep M. Suñé e Ignasi Madrid

Actualización en el manejo clínico de la TB
José A. Caminero

Estudios de contactos y tratamientos acortados
Kenneth Castro

Avances en la prevención y tratamiento farmacológicos de la COVID-19
Josep M. Miró

14,45-16,00 h **Comida**

16,00–18,00 h **MESA: COVID-19 y TB**
Moderadores: Julià González, Juan Bellido

Impacto COVID-19 en Serveis Clínics
Xavier Casas

Impacto y amenazas del COVID-19 en el PPCTB Barcelona
Joan P. Millet

Impacto COVID-19 en los Programas de TB
Ernesto Jaramillo

¿Puede una vacuna contra la TB ser efectiva contra la COVID-19?
Pere J. Cardona

17 de noviembre de 2020

09,00-10,30 h **MESA: Microbiología**
Moderadores: Fernando Alcaide, Griselda Tudó

Caracterización molecular de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes aisladas en el Hospital Vall d'hebron
M. Teresa Tórtola

Impacto del ambiente alveolar del pulmón en la pathogenesis de *Mycobacterium tuberculosis*
Jordi B. Torrelles

Evaluación clínica del LIAISON XL para el ensayo QuantiFERON-TB Gold Plus en un área de TB de baja incidencia: un analizador de quimioluminiscencia totalmente automatizado
Miguel Fernández

Metodología para evaluar pruebas de disgnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB
Rosa Abellana

10,30-11,00 h **Pausa**

11,00-12,45 h **MESA: Cooperación y Plan de Prevención y Control de la TB en España**
Moderadores: Joan Ruiz-Manzano, Antoni Noguera

Experiencia de SEPAR en la ayuda a la situación de la TB en los campos de refugiados del Sáhara
José M. García

Infección tuberculosa latente y TB en niños que visitan sus países de origen o los de sus padres
Tomás M. Pérez-Porcuna

Retos para el acceso al tratamiento para VIH y TB en contextos conflictivos
Xavier Vallés

Plan Prevención y Control de la TB en España: retos actuales
María Vazquez

12,45-14,30 h **MESA: Brotes complicados. Importancia de los cribados**
Moderadores: Àngels Orcau, Pere Godoy

Investigación epidemiológica y genómica de brotes complejos en TB y COVID-19
Juan C. Gascó, Juan Bellido e Iñaki Comas

Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis* en España (Estudio Remotubes)
Daniel Pérez

Brotes en senegaleses
Baye E. Thiaw y Alba Artigas

Cribado de infección tuberculosa latente en distintos grupos de riesgo
Jesús Rodríguez

14,30-15,45 h **Comida**

15,45–17,15 h **MESA: Cribajes en poblaciones de riesgo**
Moderadores: José J. Antón, Oriol Ramis

Experiencia del Hospital de Bellvitge
Miguel Santín

Educación para la salud en el programa TB en prisión: intervención socioeducativa desde la participación
Montserrat Sánchez

Experiencia Peruana de Búsqueda activa de TB en prisiones
Marco A. Tovar

17,15–18,00 h **Conferencia de clausura**
Presentación: Joan A. Caylà

La TB y la pintura
Victor Asensi

MESA: Proyectos internacionales

Moderadores: **Vicente Martín.** *Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de León. León. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Madrid..*

Josep Franch. *Médico de Atención Primaria. CAP Raval Sud. IDIAP Jordi Gol. Barcelona.*

SMA-TB project: A novel Stratified Medicine Algorithm to predict treatment responses to host-directed therapy in TB patients

Lilibeth Arias de la Cruz[1,2], Kaori Levy Da Fonseca[1], Iwona Maryla Maciejewska[3], Cristina Vilaplana[1,2*]

[1]Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Edifici Mar. Can Ruti Campus. Badalona, Catalonia. [2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. [3]TES2A SL. Sant Quirze del Vallès, Catalonia.

Correspondencia:
Cristina Vilaplana
E-mail: cvilaplana@gmail.com

Tuberculosis (TB) is a chronic, life-threatening infectious disease that poses a tremendous challenge for physicians, researchers and Health Systems, which treatment is long, based only on the drug susceptibility of the responsible infective strain and very costly in drug-resistant cases (MDR-TB)[1]. Host-Directed Therapies (HDT) have been recently proposed to shorten treatment length and to improve the patients' outcomes while not increasing the risk of generating drug resistance. As hyperinflammation is responsible for the lung damage associated with patients' worse outcomes and sequelae, one of the approaches is to add an anti-inflammatory to the current drug regimen to cure the patients faster while having less permanent lung damage[2].

Taking into account this background, a 9 partner consortium from 6 different countries set up 3 objectives: 1) To evaluate in a CT the potential impact of two repurposed drugs (anti-inflammatories HDT) as adjunct to standard therapy for drug sensitive (DS-) and MDR-TB. This potentially will reduce tissue damage, decrease the length of the treatment and the risk of bad outcomes; 2) To identify and clinically validate host and pathogen biomarkers for further selection according to their relevance in terms of their ability to predict TB course and outcomes and response to treatment thanks to data science protocol; and 3) To generate a medical algorithm to stratify patients using network-based mathematical modelling for predicting the course of the disease and its response to the intervention, to be applied during clinical management to improve and personalize TB.

The SMA-TB Project received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 847762[3], and started on January 2020. The project has already involved up to 74 people of 6 different countries. The COVID pandemic has had a negative impact on the project, as has meant a delay on deliverables submission and milestones achivement. And yet, SMA-TB partners have intensively worked to start the clinical trial (CT) before the end of 2020. The trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04575519) will be a multicenter, phase IIB, placebo controlled, randomized trial which expects to recruit 354 participants with TB in South Africa and Georgia to evaluate the the potential efficacy and safety of Acetylsalicylic Acid and Ibuprofen, for Use as Adjunct Therapy Added to the Standard WHO-recommended TB Regimen[4]. Approvals have been submitted to the correspondent Regulatory and Ethics authorities in South Africa (approved) and Georgia (under review).

During this first year, the consortium has successfully developed several tools, including the project's website[5], but most of them related to the clinical trial: 8 Standard Operation Procedures, 8 work-flow infographics, 1 e-consent and 1 training videos. Most of these tools will be available at the end of the project to be used by others under an open-access Creative Commons license.

The consortia has also trained 34 people and conducted several joint activities with other EC-funded consortia so far, and we are open to establish collaborations with stakeholders.

Next steps include to use the samples obtained within the CT to identify and validate host and pathogen biomarkers according to their capacity to predict TB outcomes and response to treatment thanks to a data science protocol. The result expected is the generation of a medical algorithm to stratify patients for predicting TB course and its response to intervention, to be applied during clinical management.

References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: 2020. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf.
2. Young C, Walzl G, Du Plessis N. Therapeutic host-directed strategies to improve outcome in tuberculosis. *Mucosal Immunol.* 2020;
3. CORDIS. SMA-TB project description. 2020. Available at: https://cordis.europa.eu/project/id/847762. Accessed 26 October 2020.
4. Adjunctive Acetylsalicylic Acid and Ibuprofen for Tuberculosis (SMA-TB). ClinicalTrials.gov Identifier NCT04575519. 2020. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575519?term=vilaplana&cond=Tuberculosis&draw=1&rank=3.
5. SMA-TB Consortium. SMA-TB project webpage. 2020. Available at: https://www.smatb.eu/. Accessed 26 October 2020.

Trying to improve the prognosis of tuberculous meningitis: the INTENSE-TBM Project

Juan Ambrosioni

Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:
Juan Ambrosioni
E-mail: ambrosioni@clinic.cat

In this clinical session of International Projects, Dr. Juan Ambrosioni (PI for Hospital Clinic-IDIBAPS and Spain of WP2) will present the ongoing EDCTP-funded project INTENSE-TBM. The project started in January 2019 and the first 15 months were dedicated to Capacity Building of Clinical Center, Laboratories and personnel training in the 13 clinical centers of 4 African Countries. Following the delays imposed by the COVID-19 pandemics, the RCT is now ready for initiation in most of the countries.

Overview of the project

Mortality due to Tuberculous meningitis (TBM) reaches 30% in HIV-negative and up to 70% in HIV-positive individuals with drug resistant TB strains, with death occurring most frequently in the first 2 weeks after diagnosis. Amongst TBM survivors, 50% are disabled due to neurological sequelae. Treatment of TBM has remained unchanged for decades despite this high level of mortality. INTENSE-TBM aims to improve the prognosis of TBM in patients with or without HIV co-infection in sub- Saharan Africa by reducing TBM mortality and neurological sequelae as well as improving the clinical management of TBM-HIV co-infection. For this purpose, INTENSE-TBM will carry out a multicentre randomised controlled trial in 4 Sub-Saharan African countries (Madagascar, Ivory Coast, Uganda and South Africa). Patients with suspected TBM will be randomised 1:1:1:1 to standard WHO TBM therapy, versus an intensified treatment (INTENSE-TBM programme), and into aspirin versus placebo therapy in a factorial design. The intensified TBM programme will consist of:

- First 5-7 days (in patients unable to swallow): high dose intravenous (IV) rifampicin 20 mg/kg/d, IV linezolid 1200 mg/d, IV isoniazid 5 mg/kg/d, pyrazinamide 30 mg/kg/d and corticosteroids.
- Up until 2 month (oral): rifampicin 35 mg/kg/d, linezolid 1200 mg/d, isoniazid, pyrazinamide, and corticosteroids.
- Seven months: isoniazid 5 mg/kg/d and rifampicin 10 mg/kg/d

Patients will also be randomized to receive either aspirin 300 mg per day or placebo for the first two months of treatment.

If superiority of this experimental arm is demonstrated in terms of reduced mortality, INTENSE-TBM will become the first Phase III study to demonstrate survival benefit from intensified TBM treatment.

HIV co-infected patients will start a generic formulation of tenofovir, lamivudine, and dolutegravir four weeks after TBM treatment initiation, and continue with dexamethasone for at least the first four weeks of antiretroviral treatment. Incidence and risk-factors for severe immune reconstitution inflammatory syndrome will be determined and the pharmacokinetics of the drug-drug interactions between standard and high dose rifampicin with dolutegravir analyzed.

INTENSE-TBM responds directly to the a clinical unanswered need by evaluating (i) the impact of an optimized drug regimen for TBM on mortality including high dose rifampicin and linezolid, a repurposed drug for the treatment of TBM, (ii) the impact of the addition of aspirin on TBM mortality, a drug that has not previously been authorised for use against any infectious disease (iii) an antiretroviral therapy strategy in TBM patient co-infected with HIV to specifically assess the risk of severe IRIS, and to study drug-drug interactions.

Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial

Alberto García-Basteiro[1,2], Gavin Churchyard[2], Vicky Cardenas[2], Violet Chihota[2], Kathryn Mngadi[2], Modulakgota Sebe[2], William Brumskine[2], Salome Charalambous[2], Neil A. Martinson[2], Getnet Yimer[2], LeeAnne Masilela[2], Susan Van Den Hof[2], Richard E. Chaisson[2], Alison Grant[2], Katherine Fielding[2]

[1]Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça e Instituto de Salud Global de Barcelona. [2]The WHIP3TB Team

Correspondencia:
Alberto García Basteiro
E-mail: alberto.garcia-basteiro@isglobal.org

Introduction

The use of TB preventive therapy (TPT) plays a crucial role in efforts to reduce tuberculosis transmission in high burden settings and to eliminate tuberculosis in low burden settings. People living with HIV is one of the risk groups in whom TPT is highly recommended due to the higher risk of progressing to active disease and the increased mortality associated with TB[1]. There are several potential regimens that are recommended by the World Health Organization for this purpose. The 2020 update of WHO guidelines on TPT makes 9 or 6 months of daily isoniazid (6H or 9H respectively), 4 months of daily Rifampicin (4R), 3 months of weekly isoniazid and rifapentine (3HP), 3 months of daily rifampicin and isoniazid (3HR) or 1 month of daily isoniazid and rifapentine (1HP) as alternative options for use across all disease burden settings and target populations including the PLHIV[2]. The choice will depend on availability of appropriate formulations and considerations for age, safety, drug–drug interactions and adherence. Nonetheless, the most frequently used TPT among PLHIV in high burden settings continues to be 6H.

Weekly isoniazid (900 mg) and rifapentine (900 mg) for 12 weeks (3HP) has similar efficacy to 6 months of daily isoniazid (6H) as TB preventive therapy[3,4]. In this clinical trial, we compared treatment completion rates and effectiveness of 3HP *vs*. 6H and the effectiveness of 3HP given annually *vs.* once among HIV-positive people. This trial has been registered in www.clinicaltrials.gov (NCT02980016).

Methods

We recruited HIV-positive people in South Africa, Ethiopia and Mozambique aged ≥2 years, without active TB and on antiretroviral therapy (ART) for ≥3 months or ineligible were randomized 9:9:2 to periodic (annual) 3HP (p3HP), 3HP, or 6H. Participants in

the 3HP/p3HP and 6H arms were followed for 24 and 12months, respectively; all were seen monthly for the first three months of each participation year. Medication doses were directly observed at dispensing visits and otherwise self-administered. Participants in the 6H arm were dispensed 3 months treatment at month 3. Participants were screened for TB with symptoms, chest X-ray and sputum culture after 12 and 24 months. Completion of the initial treatment course in the combined 3HP/p3HP arms *vs*. 6H was compared using pill counts. TB incidence and all-cause mortality over 12 months was compared in the 3HP and 6H arms, and TB incidence, all-cause mortality, and permanent discontinuation of 3HP for adverse events over 24 months was compared in the p3HP and 3HP arms.

Results

Between November 2016 and November 2017, 4593 participants were screened, 4027 enrolled and 4014 analysed. The median age was 41 years (19 (0.5%) <18 years), all were on ART, 70% were female, 38% were QuantiFERON-TB GOLD Plus positive; 63%, 22% and 15% were from South Africa, Ethiopia and Mozambique, respectively. Treatment completion in the combined 3HP (n=3610) and 6H (n=404) arms was 90.4% versus 50.5% (risk ratio: 1.79; 95%CI:1.62-1.79). TB incidence and mortality by study arm are shown in the table. TB incidence and mortality from month 0 to month 12 was similar in the 3HP and 6H arms. TB incidence over 24 months and from month 12 to month 24 was similar in the p3HP (n=1808) and 3HP (n=1802) arms. Over 24 months, TB incidence among QuantiFERON Plus positive participants, incidence of rifampicin resistant TB, and mortality were similar in the p3HP and 3HP arms. Treatment discontinuation in the p3HP and 3HP arms was 1.2% *vs*. 0.6% (OR2.11, 95%CI:0.95-5.02).

Conclusions

Treatment completion was higher in the 3HP arms *vs*. 6H. In high TB transmission settings, annual 3HP did not provide additional benefit to people receiving ART.

Preliminary results of this study have been presented at CROI conference 2020[5]. The study was led by the Aurum Institute and sponsored by the KNCV Tuberculosis Foundation and funded by USAID through the Challenge TB project. The WHIP3TB trial was implemented by the Aurum Institute and Perinatal HIV Research Unit (PHRU) in South Africa, The Ohio State University Global One Health initiative in Ethiopia and by Centro de Investigação de Saúde de Manhiça (CISM) in Mozambique. Other senior investigators were from the London School of Hygiene and Tropical Medicine and Johns Hopkins University Center for TB Research.

References

1. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB / HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders. (WHO/HTM/TB/2012.1), 2012.
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis Preventive Treatment, Licence: C. (2020) Geneva, Switzerland.
3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, *et al*. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
4. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, *et al*. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30:1607-15.
5. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, *et al*. Effectiveness of 3HP annually vs Once for HIV positive people. The WHIP3TB trial. Abstract. 2020. https://www.croiconference.org/abstract/effectiveness-of-3hp-annually-vs-once-for-hiv-positive-people-the-whip3tb-trial/ (accessed Oct 28, 2020).

El papel de la diabetes en la incidencia de nuevos casos de tuberculosis en Ciutat Vella

Violeta Antonio[1], Joan A. Caylà[2], Josep Franch[3] y grupo de trabajo de DMTB (Àngels Orcau, Antonio Moreno, Jordi Real, José Luis del Val, Elena Navas, Ray Puig y Susana García Pleyán)

[1]Medicina Familiar y Comunitaria. EAP Bordeta Magòria. Gerencia Territorial de Barcelona Ciudad. ICS. Barcelona. [2]Epidemiólogo. Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona. [3]Médico de Atención Primaria. CAP Raval Sud. IDIAP Jordi Gol. Barcelona.

Correspondencia:
Violeta Antonio
E-mail: violeta.antonio@gmail.com

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las primeras causas de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, y afecta a unos 10 millones de personas cada año[1]. Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta infección, según la OMS, es la diabetes (DM). Se trata de una de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro entorno, afecta a unos 436 millones de personas en todo el mundo y su incremento se está objetivando especialmente en países de medios y bajos ingresos. Debido al infradiagnóstico, menor acceso a tratamiento y mayores complicaciones, estos países son los que ya concentran la mayor carga de enfermedad diabética[2].

Es en dichas regiones con medios y bajos ingresos donde encontramos mayores incidencias de TB. Este hecho convierte el abordaje conjunto de ambas enfermedades en una prioridad.

La relación entre DM y TB ha dado lugar a múltiples estudios y sigue despertando interés. A pesar de que los mecanismos inmunológicos no están todavía esclarecidos, parece que este aumento de susceptibilidad de los pacientes diabéticos a la infección tuberculosa se debería sobre todo a los efectos directos de la hiperglicemia, inicialmente comportando un defecto en la inmunidad innata, con alteración de la activación celular y la función fagocítica de macrófagos y neutrófilos, lo que implicaría una menor producción de quimiocinas y citoquinas. En concreto, la secreción de interferón γ, una de las moléculas clave en el desarrollo de la función microbicida de los macrófagos, se vería también reducida por un retraso en la activación de las células productoras. Posteriormente, se objetivaría también un retraso en la presentación antigénica y en la diferenciación de las células T, por lo tanto, un defecto en la inmunidad adaptativa. Todos los mecanismos se desarrollarían en un ambiente mucho más proinflamatorio y con mayor carga bacteriana[3].

Los pacientes diabéticos tendrían hasta 3 veces más riesgo de desarrollar una TB respecto de los no diabéticos[4], y parece presentarían con más probabilidad una evolución más tórpida, más formas cavitadas en las radiografías de tórax, más efectos adversos a los fármacos antituberculosos y mayor necesidad de ingreso al momento del diagnóstico[5], mayor probabilidad de recaída y mayores tasas de resistencias a los tratamientos[6].

Ante esta evidencia, se nos planteó la necesidad de estudiar, en nuestro ámbito de trabajo (un distrito de Barcelona con alta prevalencia de TB: Ciutat Vella), la relación epidemiológica entre ambas enfermedades y conocer el riesgo de TB entre la población diabética en un distrito de alta incidencia de TB.

Según datos del Ayuntamiento de Barcelona del 2018, en Ciutat Vella -el distrito de la ciudad socio-económicamente más deprimido- viven unas 100.714 personas, de los cuales un 55,2% son nacidos fuera de España, principalmente Asia y Oceanía (36,1%) y Centro y Sur América (25,6%). La media de edad de 39.8 años. Presenta una esperanza de vida al nacer de 78.1 años, la más baja de toda Barcelona, con una tasa de mortalidad anual de 7 por cada 1.000 habitantes. La tasa de mortalidad por causa infecciosa estandarizada por edad en el período de 2012 a 2016 fue de 2.4 por 10.000. En el caso de la TB, los datos de 2016 muestran una incidencia de 43,8 casos por cada 100.000 habitantes/año, frente a los 16,2 casos por cada 100.000 habitantes/año en el global de Barcelona.

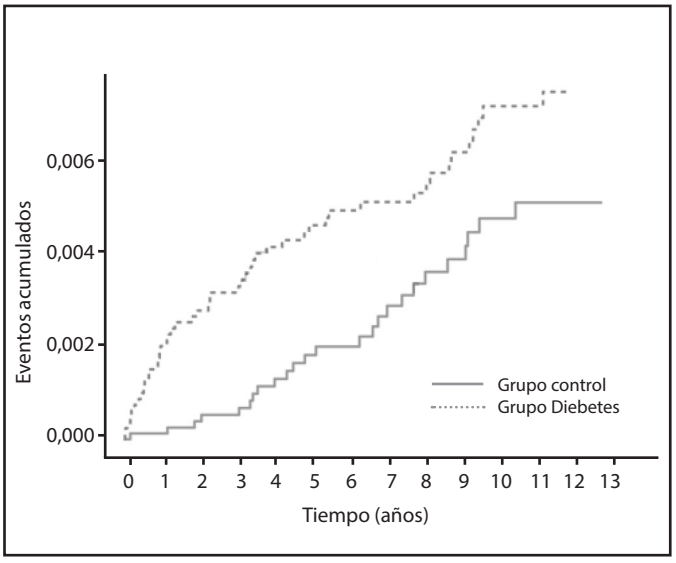
Estudio sobre la relación epidemiológica entre DM y TB en Ciutat Vella

Se diseñó un estudio longitudinal y retrospectivo de cohortes apareadas, formadas por pacientes diabéticos y no diabéticos apareados por edad y sexo en relación 1:1. Se incluyeron en la cohorte de "expuestos" los diabéticos prevalentes a 1 de enero de 2007 y diabéticos incidentes durante el periodo de estudio, un total de 11 años. Se trata de un estudio multicéntrico, que incluye la población del distrito de Ciutat Vella, atendida en 5 equipos de Atención Primaria (Raval Nord, Raval Sud, Gòtic, Casc Antic y Barceloneta). Se obtuvo información tanto de la base de datos del registro informático de Atención Primaria como del registro de TB de la Agència de Salut Pública de Barcelona: datos demográficos, problemas de salud, visitas realizadas en Atención Primaria, variables clínicas y de laboratorio, inmunizaciones, medicación dispensada en las oficinas de farmacia, datos específicos sobre el diagnóstico y tratamiento tanto de la DM como de la TB.

Resultados

En cuanto a las características de la población estudiada, al comparar el grupo de diabéticos con el de no diabéticos, la media de edad era de 57,5 años con un 61,1% de hombres en ambos grupos. En la cohorte de diabéticos, objetivamos el doble de pacientes de origen indostaní (13,6% frente a 6,42% en no diabéticos). En relación a las variables clínicas, entre los pacientes diabéticos encontramos valores de IMC más altos, y mayores niveles de colesterol y triglicéridos, además de más prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ictus, insuficiencia renal crónica, arteriopatía periférica y cardiopatía isquémica). No encontramos diferencias significativas en cuanto a presentación de enfermedades autoinmunes, pero si más tratamientos con corticoesteroides en pacientes con diabetes. Encontramos también más casos de SIDA en pacientes diabéticos, pero no de otras enfermedades de transmisión sexual. Los pacientes diabéticos se visitaban en Atención Primaria más frecuentemente que los no diabéticos.

Detección de pacientes con y sin DM.



Como principales resultados a destacar, encontramos que los pacientes diabéticos tenían un riesgo de 1,77 (IC 1,092-2,863) veces mayor de presentar una TB respecto los no diabéticos. Además, ajustando los datos por el origen de los pacientes, objetivamos que los pacientes diabéticos procedentes de Indostán presentan un riesgo 3 veces mayor (IC 1,507-6,019) respecto a los pacientes de otros orígenes.

Conclusiones

La relación entre DM y TB está poco estudiada hasta el momento en nuestro medio, pero este estudio refuerza el hecho que la TB afecta principalmente a los sectores más desfavorecidos de la población, se relaciona frecuentemente con malas condiciones de vida y hacinamiento, pobreza e inmigración. Por otra parte, dichas condiciones suelen propiciar estados de obesidad, mala alimentación y mal control metabólico en casos de DM. Esta situación se da en zonas urbanas socioeconómicamente más perjudicadas, como es nuestra población de estudio.

Se objetiva un riesgo claramente superior de presentar una TB en pacientes diabéticos (HR 1,77) en nuestro entorno, y especialmente en pacientes de origen indostaní, una población mayoritaria en Ciutat Vella, por lo que es necesario impulsar campañas de búsqueda activa de infección tuberculosa en las personas con diabetes, que nos permitirían diagnósticos y tratamientos más precoces y, por lo tanto, evitarían el desarrollo de TB más graves. Estos cribados reducirían el impacto de la TB en los pacientes con DM y comportarían también un beneficio a nivel poblacional.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2018. Vol. 69, WHO report. 2018. 683-690 p.
2. Internation Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth*. Dunia: IDF. 2019. 168 p.
3. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res.* 2019;2019.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):1091-101.
5. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(12):1507-12.
6. Huangfu P, Ugarte C, Pearson F, Golub J, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(Suppl 1):A50.2-A51.

MESA: TB, VIH y COVID-19

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*
Mercè Gurgui. *Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

COVID-19 y tuberculosis

Adrián Sánchez-Montalvá
Infectious diseases department. Hospital Universitario Vall d'Hebron. PROSICS Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Adrián Sánchez
E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

Desde el inicio de la pandemia generada por el SARS-CoV-2 se han informado cerca de 40 millones de casos y más de 1.1 millones de muertes relacionadas con el SARS-CoV-2[1]. Para el control de la pandemia se han adoptado medidas restrictivas en la movilidad personal, la capacidad de reunión y actividad laboral, además de fomentar medidas de distanciamiento social, higiene de manos y uso de mascarillas faciales[2,3]. Estas medidas han tenido un dramático impacto en la economía global y local. En la mayoría de los casos la brecha social se ha acentuado, y la capacidad de resiliencia de las familias desfavorecidas se ha visto gravemente dañada[4]. Los factores económicos y sociales se han relacionado con un aumento del riesgo de adquirir la infección, y de progresión a enfermedad severa[5].

La Tuberculosis es otra de las grandes pandemias infecciosas que azota a la humanidad. A diferencia del SARS-CoV-2 es una vieja compañera de viaje de la que tenemos una información muy extensa, y de la que disponemos de un tratamiento afectivo, así como herramientas para su contención comunitaria. Sin embargo, la fragilidad de los programas de control de la Tuberculosis en países en vías de desarrollo y una falta de interés por parte del mundo académico y de la industria farmacéutica han lastrado un mayor avance en el control de la enfermedad. Es indudable que el SARS-CoV-2 tendrá consecuencias en la lucha contra la Tuberculosis, tanto de forma inmediata como a medio y largo plazo.

Sin duda, las prioridades en la fabricación, cadena de suministro y logística de la industria sanitaria se han modificado para dar respuesta a la pandemia por COVID-19[6]. Esto ha provocado que se dejen desatendidas áreas consideradas menos prioritarias, y que existan problemas de suministro en reactivos, materiales de protección personal y tratamientos. Estas disrupciones del mercado han afectado especialmente a los sistemas de sanitarios menos consolidados que han visto como tenían de lidiar con un escenario agresivo con poca oferta. Por otro lado los presupuestos en salud se han desviado cubrir las necesidades de la nueva pandemia, condicionando la viabilidad de programas ya existentes. Los países más afortunados han podido recurrir al mercado de deuda y aumentar su déficit público, pero otros países simplemente han tenido que reducir programas ya de por sí infradotados[7]. Los profesionales dedicados al control y tratamiento de enfermedades infecciosas también han visto como sus esfuerzos se destinaban a la nueva emergencia. Las políticas restrictivas y los confinamientos también han obligado a suspender actividades comunitarias de control de la tuberculosis, o han visto como su impacto quedaba mermado. Todos estos factores solo pueden conducir a debilitar los programas de control en Tuberculosis con consecuencias muy negativos para los pacientes que se encuentra en tratamiento de la enfermedad como para el control comunitario de la misma.

La infección grave por SARS-CoV-2 se ha asociado al sexo, la edad y factores de riesgo cardiovascular[8]. Otras comorbilidades relevantes como enfermedad renal crónica, enfermedad oncológica y deterioro cognitivo se han asociado a un peor pronóstico. La tuberculosis activa también parece que tiene una influencia negativa sobre el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2, pero los datos actuales todavía son escasos[9]. Por otro lado, el hecho de haber padecido un Tuberculosis no esté relacionado con una mala evolución, salvo en los casos con secuelas severas

de la tuberculosis, donde la capacidad respiratoria se puede ver gravemente afectada[10]. Al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se hipotetizó que la vacuna por BCG podría tener un efectos protector de progresión a enfermedad grave en aquellos pacientes que se infectasen por SARS-CoV-2. Sin embargo, hasta la fecha no hay ningún dato concluyente[11]. Están en marcha ensayos clínicos para intentar dar respuesta a esta hipótesis.

Hay que tener en cuenta que las restricciones a la movilidad, el colapso de las instituciones sanitarias, el miedo a la infección por SARS-CoV-2 y la similitud de los síntomas entre una infección por SARS-CoV-2 y una tuberculosis pulmonar pueden producir un retraso diagnóstico de los casos de tuberculosis durante un período de confinamiento[12,13]. De momentos, disponemos de pocos datos sobre la incidencia de tuberculosis durante el confinamiento y los meses posteriores y como los cambios en la atención sanitaria han podido influir en las tasas de transmisión. No cabe duda que mantener el acceso a los sistemas de salud sin restricciones y perseverar en la formación y conciencia sobre la tuberculosis del personal sanitario serán dos elementos fundamentales que no ayuden a controlar la tuberculosis.

Por otro lado, el uso generalizado de mascarillas faciales en espacios cerrados como protección frente al SARS-CoV-2 puede ayudar a disminuir la transmisión comunitaria de otros patógenos de transmisión aérea o por gotas, tal y como muestras los primeros datos de la gripe estacional. Durante la pandemia ha aumentado el tiempo que pasamos en nuestros domicilio y el contacto con el núcleo familiar, lo que podría aumentar el riesgo de encontrar un aumento de los brotes tuberculosis intrafamiliares.

Por último y no menos importante, es el impacto en la actividad investigadora que la pandemia ha provocado. Muchos estudios prospectivos y ensayos clínicos han tenido que ser suspendidos temporalmente o su inicio demorado como consecuencia de los cambios estructurales y organización que ha sufrido las instituciones. Se ha disminuido el número de visitas no esenciales en los hospitales para disminuir el riesgo de contagio de los pacientes durante su desplazamiento y estancia en el hospital.

En resumen, la pandemia por SARS-Cov-2 tendrá un alto coste de vidas humanas, pero a la vez ha provocado un cambio en la estructura social y en la forma de relacionarse de sus individuos. Las consecuencias no sanitarias de la pandemia serán devastadoras y probablemente supongan un cambio en el sistema económico y de producción que conocíamos hasta ahora. A nivel sanitario, es probable que asistamos a un control inadecuado de las enfermedades crónicas y un retraso diagnóstico de enfermedades agudas, entre ellas la Tuberculosis. Los efectos a medio y largo plazo que tendrá la pandemia sobre la tuberculosis son de momento impredecibles pero todo hace pensar que las comunidades más vulnerables seguirán siendo las más golpeadas por ambas pandemias[14]. Esta pandemia nos ha hecho más conscientes de que la salud no es un reducto estanco de cada región sino que es un problema de naturaleza global. No se puede entender el mundo sin sus interdependencias y para controlar la pandemia causada por el SARS-CoV-2 y la tuberculosis tenemos que pensar a una escala global y aportar medidas globales.

Bibliografía

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: https://covid19.who.int/
2. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):631–3.
3. Gandhi M, Rutherford GW. Facial Masking for Covid-19 — Potential for "Variolation" as We Await a Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2020 Sep 17]; Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2026913
4. Lenzen M, Li M, Malik A, Pomponi F, Sun Y-Y, Wiedmann T, *et al*. Global socio-economic losses and environmental gains from the Coronavirus pandemic. *PloS One.* 2020;15(7):e0235654.
5. Egede LE, Walker RJ. Structural Racism, Social Risk Factors, and Covid-19 — A Dangerous Convergence for Black Americans. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):e77.
6. Deloitte. COVID-19 response for pharma companies. Respond. Recover. Thrive.
7. La deuda total española llega al 251,3% del PIB y supera la de la crisis de 2008. *El economista* [Internet]. Available from: https://www.eleconomista.es/economia/noticias/10829495/10/20/La-deuda-total-espanola-llega-al-2513-del-PIB-y-supera-la-de-la-crisis-de-2008.html
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13;
9. Liu Y, Bi L, Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, *et al.* Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity [Internet]. *Infectious Diseases* (except HIV/AIDS); 2020 Mar [cited 2020 Oct 21]. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.10.20033795
10. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García J-M, Goletti D, Gualano G, *et al.* Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020 Jul;26(4):233–40.
11. Mohapatra PR, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 21]; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019570720301323
12. Maciel ELN, Gonçalves Júnior E, Dalcolmo MMP. Tuberculosis and coronavirus: what do we know? *Epidemiol E Serv Saude Rev Sist Unico Saude Bras.* 2020 09;29(2):e2020128.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020 15;395(10223):497–506.
14. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001 Nov;91(11):1776–82.

Modelo comunitario-hospitalario de educación, prevención y cribado de VIH y TB en inmigrantes

Rogelio López-Vélez

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Correspondencia:
Rogelio López-Vélez
E-mail: rlopezvelez.hrc@salud.madrid.org

La Asociación para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (AEEI) es una organización sin ánimo de lucro integrada por médicos/as del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Se creó en 1991 y fue declarada de Utilidad Pública en 2003.

Salud Entre Culturas (SEC) es el equipo multidisciplinar de salud pública y migración de la AEEI, creado en 2006 y cuyas actividades se resumen en los siguientes programas:

- *Nuevos ciudadanos, nuevos pacientes:* Organiza talleres, impartidos por profesionales sanitarios acompañados de intérpretes-mediadores interculturales, sobre el funcionamiento del Sistema Nacional de Salud y sobre la prevención de enfermedades infecciosas tales como: VIH, tuberculosis, enfermedad de Chagas, etc.

  El objetivo es concienciar a la población migrante sobre la importancia de protegerse a uno mismo y de proteger a los suyos.
- *Cribado de enfermedades silenciosas:* VIH y Enfermedad de Chagas: Ofrece la posibilidad de realizar la prueba rápida (en sangre o en saliva) del VIH a los asistentes a los talleres de prevención, acompañada de un counselling post prueba.

  Realiza pruebas de detección de la enfermedad de Chagas y estrongiloidiasis en centros sanitarios y no sanitarios, convocando a la población latina en cribados comunitarios.
- *Creando puentes: gestión de la diversidad lingüística y cultural en el ámbito sanitario:* Acompaña a pacientes con barreras lingüísticas durante las consultas, la realización de pruebas

diagnósticas y los trámites administrativos principalmente en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Formamos en técnicas de interpretación y mediación a mediadores/as interculturales de lenguas minoritarias, principalmente lenguas africanas.

– *Salud entre mujeres:* Ofrece un espacio dirigido a la mujer migrante que comprende aspectos de prevención, educación y promoción de la salud con una visión holística y completa de su salud, de sus derechos y de sus responsabilidades.
– *Psicología transcultural:* Facilita apoyo psicológico profesional a personas migrantes para mejorar su ajuste social tras el proceso migratorio vivido, o tras un diagnóstico sanitario de enfermedades tropicales o infecciosas.

COVID-19 en personas que viven con el VIH

José Luis Blanco Arévalo
Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:
José Luis Blanco
E-mail: jlblanco@clinic.cat

Desde el inicio de la pandemia del COVID-19, se ha intentado identificar los factores que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad severa y mortalidad. En un primer momento, los departamentos de salud tanto de Estados Unidos (DHHS) como de Reino Unido (NSH-BHIVA), incluyeron en estos grupos de mayor riesgo de enfermedad severa a los "inmunodeprimidos". Como grupo de población inmunodeprimida, se incluyó inicialmente a las personas que viven con infección por VIH (PLWH) si bien, dada la ausencia de información en las fases iniciales de la pandemia, únicamente se incluían de este grupo a aquellas PLWH

con: (i) inmunodepresión severa (< 50 linfocitos CD4 por mm^3); (ii) infección oportunista en los 6 meses previos, y; (iii) estar sin tratamiento antirretroviral (TARV). Desde la primera serie de cinco pacientes VIH+ publicada en *Lancet HIV* por Blanco y cols. en abril hasta el momento actual, se han comunicado numerosos datos de múltiples cohortes y series cortas de PLWH con COVID-19. En su conjunto, los resultados de la mayoría de los estudios no apuntan a la infección por VIH como factor de riesgo de desarrollar una enfermedad severa por COVID-19, de forma que las PLWH tienen un riesgo más elevado de padecer un COVID-19 severo en función de la presencia de los otros factores de riesgo actualmente ya asociados a severidad (edad > 65 años, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar severa, estar en tratamiento inmunosupresor,…). Sin embargo, la respuesta a esta pregunta aún no está totalmente cerrada. Datos recientes de estudios observacionales a nivel poblacional en UK dejan abierta aún esta posibilidad, si bien la escasa mortalidad reportada en estas series y los tipos de análisis realizados, no permiten establecer si la posible mayor mortalidad en estos estudios podría estar condicionada por otras comorbilidades o factores demográficos más que por la infección por VIH.

Un aspecto, que aunque inicialmente se consideró como posible pero que ya ha quedado claro, es la ausencia de papel protector que tiene el TARV sobre la infección por SARS-CoV2 en PLWH. Sólo un estudio español de Del Amo y col. ha señalado que un análogo nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, el tenofovir alafenamida (TAF), podría tener un efecto protector de la infección por coronavirus en base a su acción sobre la ARN polimerasa ARN dependiente del SARS-CoV2.

A nivel del diagnóstico y tratamiento del COVID-19, no hay diferencias en PLWH respecto a la población general. Es importante destacar que, a diferencia de lo que se planteó -y con frecuencia se hizo- al inicio de la pandemia, actualmente no está indicado la modificación del tratamiento antirretroviral con la inclusión en el mismo de un inhibidor de la proteasa como el darunavir o el lopinavir -ambos coformulados con ritonavir-, al no haber sido demostrada su eficacia en el tratamiento del COVID-19 - a pesar la acción que ambos habían mostrado *in vitro* frente al SARS-CoV2-.

Finalmente es importante destacar que, los problemas que está produciendo la pandemia a nivel de la movilidad de los pacientes y del acceso a sus controles y medicación, así como el objetivo de reducir el riesgo de infección por el coronavirus, están llevando a un cambio en algunos paradigmas que hasta la fecha eran parte de su seguimiento habitual. Estos cambios se podrían resumir en los siguientes puntos: (i) el incremento en la medida de lo posible de controles telemáticos (video-llamadas, visitas telefónicas); (ii) evitar los cambios en el TARV que no sean estrictamente necesarios; (iii) utilizar todos los soportes del sistema sanitario que puedan ayudar al control de los pacientes (controles por el médico de cabecera u otros centros más próximos, posibilidad de analíticas en centros más próximos,…); (iv) valorar la posibilidad de extender los controles a los 12 meses, aunque no más, en determinadas situaciones (pacientes estables, con un buen control y tratamiento de largo tiempo); y (vi) facilitar un stock de TARV de 3 meses y la dispensación de medicación a través de empresas de mensajería desde la farmacia hospitalaria.

MESA: Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos

Moderadores: **Maria Luiza de Souza.** *Neumóloga. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*
Andrés Marco. *Médico de Familia. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Formulaciones líquidas en los tratamientos antituberculosos

Josep Maria Suñé Negre, Ignasi Madrid Hidalgo
Universidad de Barcelona. Barcelona

Correspondencia:
Josep M Suñé
E-mail: jmsune@ub.edu

La tuberculosis es una de les diez principales causas de muerte en el mundo y la principal en personas VIH-positivas. Se calcula que en el año 2018 enfermaron de tuberculosis 10 millones de personas, de las cuales 1,1 millones eran niños[1].

El tratamiento, una vez la enfermedad está en su forma activa, se basa en la administración conjunta de distintos fármacos antituberculosos. La pauta posológica establecida comprende un tratamiento de 6 a 9 meses de duración hecho que, junto con otros factores como pueden ser los efectos adversos, la limitación de formas farmacéuticas en las presentaciones comercializadas o la complejidad posológica rutinaria, hace que la adherencia terapéutica al tratamiento por parte del paciente sea muy baja y, en consecuencia, también la curación de la enfermedad.

La tuberculosis se trata actualmente con una combinación estándar de entre cuatro fármacos antimicrobianos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los tres primeros se consideran de primera línea y su combinación se ha establecido como pauta terapéutica por parte de la mayoría de organizaciones de salud[2,3]. Existen pocas presentaciones en las que coexistan los tres fármacos, siendo casi todas ellas formas farmacéuticas sólidas. En la Tabla 1 se muestran las presentaciones de R, H, Z, i E solas o en combinación, existentes a nivel internacional[4].

Como puede comprobarse, no existe formulación líquida alguna que combine los tres fármacos y tan sólo existe una suspensión oral de R. Esta situación se debe, básicamente, a las incompatibilidades físico-químicas que se presentan en medio líquido y que afecta a la estabilidad de los fármacos, que se degradan y pierden, en consecuencia, su actividad terapéutica. Es evidente que la mayoría de medicamentos para tratar la tuberculosis están diseñados para la población adulta, lo cual es un problema en el momento de administrarlos a la población

Tabla 1. Presentaciones internacionales de rifampicina, isoniazida, pirazinamida i etambutol[4].

Principio(s) activo(s)	Forma farmacéutica
Rifampicina	Cápsula
	Inyectable
	Suspensión oral
Isoniazida	Comprimido
	Inyectable
Pirazinamida	Comprimido
Etambutol	Comprimido
	Comprimido recubierto
Rifampicina + Isoniazida	Comprimidos
	Comprimido recubierto
	Comprimido recubierto
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	Comprimido
	Comprimido recubierto

pediátrica, ya que no se adaptan a las características fisiológicas ni metabólicas de los niños, requiriendo un ajuste de posología considerando la edad del paciente, el peso y la superficie corporal[5]. En este caso, el uso de formulaciones líquidas orales permite adaptar la dosis a administrar en función del peso del paciente, siendo, por tanto, las formulaciones ideales para uso pediátrico.

Ante este vacío de presentación líquida, no solucionado aún, el grupo de investigación del Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, desarrolló con éxito en 2018 una formulación líquida de administración oral y preparación extemporánea con R, H y Z, consiguiendo un preparado estable durante un período de 27 días bajo condiciones de refrigeración (5 ºC ± 3 ºC). Ello permite proponer un nuevo medicamento para la terapia combinada de la tuberculosis, adaptado a las necesidades de la población pediátrica, en forma farmacéutica suspensión anhidra de preparación extemporánea, de administración oral, dosificable en función del peso y características del paciente y perfectamente adecuada para lograr una buena adherencia terapéutica y un buen cumplimiento terapéutico, lo cual incrementa notablemente el índice de curación de la enfermedad.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (2020). Tuberculosis: datos y cifras. Centro de prensa de la OMS. Disponible en https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis [consultado el 04/04/2020].
2. Ministerio de Sanidad y Consumo y Bienestar Social (2020). Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf [consultado el 18/04/2020].
3. Chen Y. The solubility enhancement and the stability assessment of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in aqueous media. Thesis for the degree of master of science of Rhodes Universitiy, 2000.
4. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2020). Medicines: information about specific products. Disponible en https://products.mhra.gov.uk/substance/?query= [consultado el 18/04/2020].
5. Lorenzo P, Moreno A, Lizascain I, Leza J.C, Moro M.A, Portoles A. *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Médica Panamericana. Madrid, 2008.

Actualización en el manejo clínico de la tuberculosis

José Antonio Caminero Luna

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia:
José Antonio Caminero Luna
E-mail: jcamlun69@gmail.com

Afortunadamente, el manejo clínico de los pacientes afectos de tuberculosis (TB) ha mejorado notablemente en los últimos 5-10 años, no sólo con los aportes importantes que están prestando ahora nuevas técnicas diagnósticas, sino también con los nuevos fármacos con acción frente de *Mycobacterium tuberculosis* que ya están disponibles.

Actualización en el Diagnóstico de la TB[1-3]

El diagnóstico de la TB sigue basándose en tres grandes pilares, las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos y las pruebas microbiológicas.

Las *manifestaciones clínicas* de la TB siguen siendo las mismas que se conocen desde hace siglos, o sea, con un habitual comienzo insidioso, de lenta instauración y con síntomas muy inespecíficos. Todo ello reflejo de la lenta división de su organismo productor, *M*. Aunque a veces es posible que pueda haber un comienzo agudo, esto es bastante infrecuente. Y, como en alrededor del 80% de los casos afecta al pulmón, los síntomas más frecuentes suelen ser la tos y/o la expectoración prolongada, aunque otros síntomas pulmonares como la expectoración hemoptoica, disnea, dolor torácico, etc, también pueden estar presentes. Pero, por otra parte, como es una enfermedad de instauración sub-aguda o crónica, también acaban apareciendo síntomas generales como la hiporexia, pérdida de peso, fiebre o febrícula vespertina, sudoración nocturna, etc.

Ante un paciente con síntomas sugestivos de padecer TB, sobre todo en aquellos que refieren tos y/o expectoración por

más de 7-10 días, es necesario realizar una *radiografía de tórax*, no sólo para intentar descartar TB, sino también para realizar una aproximación diagnóstica hacia otras posibles patologías. La radiografía de tórax es la técnica más sensible que existe para del diagnóstico de TB pulmonar en pacientes inmuno-competente. De tal manera que, si un paciente que no tiene ningún grado de inmunodeficiencia tiene una radiografía de tórax normal, se puede descartar razonablemente que exista una TB pulmonar, aunque si la sospecha es muy elevada se puede recurrir a la realización de una técnica radiológica más sensible como la tomografía axial computarizada.

El problema que tiene la radiografía de tórax es que es poco específica, o sea, que incluso lesiones sugestivas de TB podrían corresponderse con otra enfermedad pulmonar. En base a todo lo expuesto, una radiografía de tórax normal prácticamente excluye TB, pero si esta no es normal es necesario realizar otras pruebas diagnósticas más específicas, en orden a tratar de confirmar la enfermedad. Habría que recurrir a las técnicas microbiológicas.

Pero esa elevada sensibilidad que tiene la radiografía de tórax no debe ser infravalorada y, por eso, en el camino a la eliminación de la TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca el papel que va a tener esta técnica, pues es la mejor forma de realizar diagnósticos más precoces y de focalizar las técnicas microbiológicas en los pacientes en que, además de los síntomas sugestivos de la TB, existan hallazgos radiológicos que confirmen la sospecha clínica.

Pero en lo que sí ha habido avances importantes en los últimos años ha sido en las técnicas microbiológicas, sobre todo como pruebas diagnósticas iniciales que se deben realizar en los pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de TB. Y es que ya no se puede justificar que siga siendo la baciloscopia esta técnica diagnóstica inicial, sobre todo por su baja-moderada sensibilidad que hace que sólo detecte los casos más avanzados de la enfermedad. Para que una baciloscopia sea positiva se necesitan alrededor de 10.000 bacilos por mililitro de muestra. Esto hace que la sensibilidad máxima de esta la baciloscopia de esputo, en los casos de TB pulmonar, escasamente llega al 65-70%, detectando, además, los casos que ya llevan bastante tiempo contagiando y tienen más riesgo de morir.

Desde hace ya 10 años se empezó a trabajar con técnicas moleculares que tienen capacidad de amplificar enormemente el número de bacilos de una muestra clínica, y en un corto período de tiempo. De todas ellas es necesario destacar las que utilizan reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, a la cabeza la plataforma GeneXpert, tanto con sus cartuchos convencionales, como los Ultra, recientemente introducidos en el mercado. El GeneXpert con el cartucho convencional puede dar positivo con tan sólo 130 bacilos por mililitro de muestra, llegando su sensibilidad global al 85%, porcentaje que puede incrementarse incluso hasta el 90 con los cartuchos Ultra, con capacidad de dar positivos sólo con 16 bacilos por mililitro de muestra. Además, ambas pruebas tienen la capacidad de detectar si existe resistencia a rifampicina (R), el fármaco más importante que existe en la actualidad. (OMS Xpert).

Tabla 1. Número de Bacilos /ml de muestra necesarios para que las pruebas microbiológicas puedan ser positivas

1.	Baciloscopia	10.000
2.	GeneXpert	131
3.	Truenat MTB	100
4.	TrueNat MTB Plus	30
5.	GeneXpert Ultra	16
6.	BD Max	10
7.	Cultivo	10

Ya la OMS recomienda que el GeneXpert debe ser utilizado como prueba diagnóstica inicial en los pacientes con sospecha de padecer TB, en detrimento de la baciloscopia. Y no sólo por el incremento claro en la detección de casos, sino porque se ha demostrado que mejora el pronóstico de los enfermos, teniendo más probabilidad de curarse, y menos de morir, o fracasar al tratamiento. (OMS Xpert).

Además, la OMS también reconoce que otras PCR en tiempo real, como el TrueNat, o el BD Max, pueden ser utilizados como técnicas de diagnóstico inicial de la TB, también en detrimento de la baciloscopia. TrueNat también puede detectar resistencia a rifampicina y BD Max a R e isoniacida (H), que es su gran ventaja.

Por tanto, en la actualidad, la técnica microbiológica ideal para emplear en los pacientes con sospecha de TB debería ser el GeneXpert con cartuchos Ultra.

En la Tabla 1 se puede ver el número mínimo de bacilos que son necesarios para que las diferentes pruebas microbiológicas den positivas. Este número está íntimamente ligado a la sensibilidad de estas técnicas.

Para la detección de resistencias de *M. tuberculosis* a los diferentes fármacos, además de las técnicas mencionadas previamente que pueden detectar resistencia a R e H, es destacar las pruebas de PCR convencionales denominadas GenoType que, en sus diferentes plataformas puede detectar resistencia a H, R, fluoroquinolonas (FQs) y a los fármacos inyectables de segunda línea (FISL, aminoglucósidos y polipéptidos). Tienen el problema de que, al tratarse de una PCR en tiempo real, apenas

Tabla 2. Lista de fármacos anti-tuberculsosos, expuestos en orden de eficacia[1].

- Rifampicina (R)
- Fluoroquinolonas (FQs): Moxifloxacino (Mfx) o Levofloxacino (Lfx)
- Isoniacida (H)
- Linezolid (Lzd)
- Bedaquilina (Bdq)
- Clofazimina (Cfz)
- Nitroimidazopiranos: Delamanid (Dlm) / Pretomanid (Ptm)
- Carbapenems: Imipenem, Meropenem, Ertapenem
- Pirazinamida (Z)
- Cicloserina (Cs) / Terizidona
- Aminoglucósidos / Polipétidos: Estreptomcina (Sm), Amikacina (Am), Kanamicina (Km), Capreomicina (Cm)
- Etambutol (E)
- Etionamida (Eto) / Protionamida (Pto)
- Ácido para-amino-salicílico (PAS)

si amplifica el número de bacilos de la muestra clínica, por lo que, idealmente, se deben realizar sobre muestras con baciloscopia o cultivo positivo. Es por ello que parece que va a ser muy prometedor el recientemente introducido cartucho XDR del GeneXpert, que tiene capacidad de detectar resistencia a H, FQs, FISL y etionamida/protinamida.

Por tanto, en aquellos pacientes en que se detecte resistencia a R por cualquiera de los métodos empleados (preferible GeneXpert por los métodos empleados), lo ideal sería realizar un GeneXpert con cartuchos Xpert (más sensible), o un GenoType con capacidad de detectar resistencia a las FQs y a los FISL. De esta forma, en pocos días se puede saber el patrón de resistencias de la TB del paciente y dar el tratamiento más adecuado que necesita.

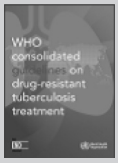
Actualización en el Tratamiento de la TB[1,4-6]

Aunque la R sigue siendo considerado el mejor fármaco con acción frente a la TB (buena actividad bactericida, esterilizante, prevención de resistencias y mínima toxicidad), otros fármacos investigados recientemente se le acercan mucho en sus propiedades y puede que la superen en un futuro cercano. Estos serían las nuevas FQs (levofloxacino -Lfx- y moxifloxacino -Mfx-), bedaquilina (Bdq), linezolid (Lzd), delamanid (Dlm), o pretomanid. En la Tabla 2 se puede apreciar la clasificación que se podría efectuar, en la actualidad, de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis,* basado en los datos que se dispone sobre su eficacia *(Mio Med Clin).*

Como es bien sabido, las bases del tratamiento de la TB deben ser dos: 1) asociar fármacos, para prevenir la posible selección de resistencias; y 2) tratamiento prolongado para asegurar que el enfermo no sólo se curar, sino que se reduce al mínimo la posibilidad de recaída.

Tabla 3. Guías OMS 2019 tratamiento MDR/TT-TB. Clasificación de fármacos.

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



WHO consolidated guidelines on DR-TB treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence CC BY-NC-SA. 30IGO

Con respecto a la asociación de fármacos es conocido que con combinar 2-3 fármacos es suficiente para evitar la selección de resistencias (Mio ERJ 2019), aunque para asegurar el tratamiento en el caso de que hubiese resistencia a alguno de ellos, se prefiere asociar cuatro en las fases iniciales del tratamiento, cuando las cargas bacilares son muy elevadas. Pero si se sabe que existe sensibilidad a los fármacos que se van a utilizar, bastará con sólo tres fármacos.

Y, con respecto al tratamiento prolongado, la duración del mismo va a depender el número de fármacos con capacidad esterilizante que se puedan emplear. Si se pueden utilizar 2-3 fármacos con esta capacidad bastarán con 6 meses totales de tratamiento, siendo sólo necesario elevar este tiempo por encima de los 9 meses si los medicamentos a utilizar tienen pobre actividad esterilizante.

Por tanto, si existe resistencia no detectada a R, el esquema ideal seguiría siendo: 2 HRZE / 4 HR, donde Z sería pirazinamida y E etambutol. Pero si se puede descartar resistencia a H desde el inicio, no será necesario utilizar E en este tratamiento, pues este fármaco sólo va en este esquema para proteger a R en el caso de que pudiese haber una resistencia a H.

Pero si existiese resistencia a R, sería necesario utilizar esquemas basados en las FQs, Bdq y Lzd. Un esquema con 6 meses

con estos 3 fármacos sería suficiente, siempre y cuando se haya descartado resistencia a FQs por alguno de los métodos mencionado con anterioridad. La sensibilidad a Bdq y Lzd se podrían asumir al ser fármacos que, prácticamente, no se han utilizado en el tratamiento de la TB.

Y, para los casos en los que se demuestre resistencia a R y a las FQs el esquema ideal sería el de 6 meses con Bdq + Lzd + Pretomanid (NIX). De esta forma, sólo en aquellos casos en los que haya resistencia sospechada a R, FQs y a alguno de los fármacos mencionados sería necesario recurrir a esquema individualizados, siguiendo la clasificación de fármacos que recomienda la OMS para los casos de resistencia a R (Tabla 3).

Bibliografía

1. Caminero Luna JA, Pérez Mendoza G, Rodríguez de Castro F. Tuberculosis Multiresistente. 10 años después. *Med Clin*. 2020 (En prensa)
2. World Health Organization. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: Rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330395
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/
5. Caminero JA, García-Basteiro AL, Rendon A, Piubello A, Pontali E, Migliori GB. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: Learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1901272, http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01272-2019.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Actualización: estudio de contactos y tratamientos acortados

Kenneth G. Castro

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

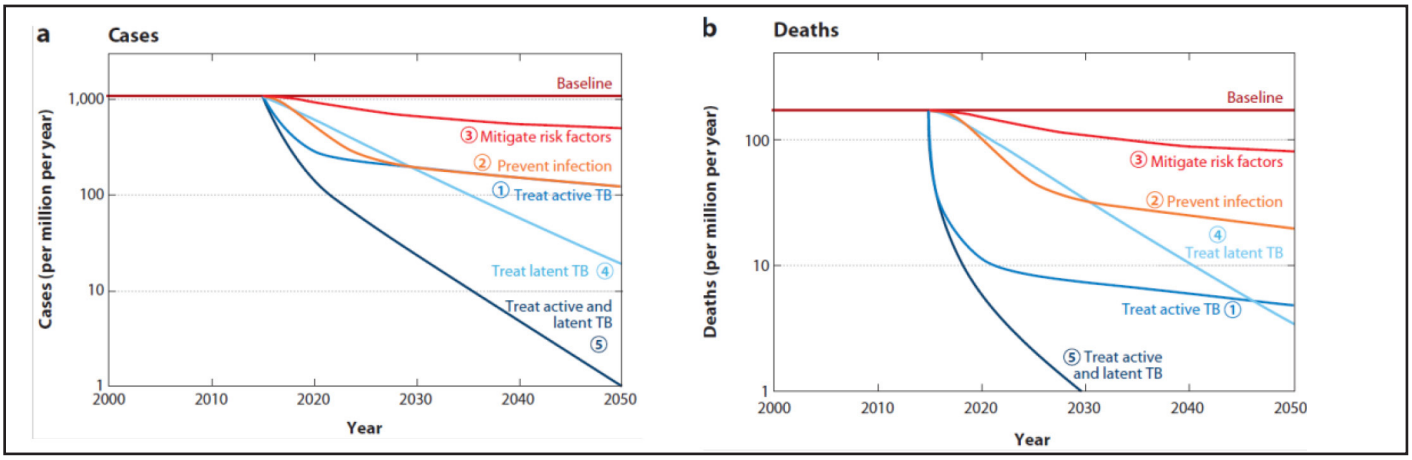
Correspondencia:
Kenneth Castro
E-mail: kgcastro1@gmail.com

Una de las intervenciones prioritarias para el control y prevención de la tuberculosis (TB) consiste en la identificación e investigación de contactos de personas con la enfermedad de TB (o TB activa). Esta estrategia se utiliza para identificar, buscar y evaluar contactos y proporcionarles el tratamiento apropiado para la infección latente por TB (ILTB) o para la enfermedad de TB. Varias entidades, como la Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona[1], los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)[2], y la Organización Mundial de la Salud (OMS)[3,4], han proporcionado guías que han sido actualizadas para la implementación de estas medidas. Además, en septiembre 2018 la Reunión de Alto Nivel durante Asamblea General de las Naciones Unidas identificó prioridades para la eliminación mundial de TB. La declaración política acordada por los jefes de estado y presidentes de naciones incluye la identificación de 30 millones de personas con ILTB para recibir tratamiento preventivo durante los años 2020-2022[5]. En este contexto se hace indispensable priorizar la identificación y búsqueda de contactos para lograr los objetivos trazados mundialmente. Además, la pandemia de coronavirus (COVID-19) ha servido para enfatizar la importancia del estudio de contactos (o rastreo de contactos) como intervención de salud pública.

Modelos matemáticos demuestran la naturaleza crucial del estudio de contactos y tratamiento de ILTBI para acelerar el curso hacia la eliminación mundial de la TB[6]. Proyecciones en la disminución de casos y muertes debido a TB son modeladas en las figuras siguientes, en base a las diversas intervenciones. La eliminación (1 caso/millón) se logra antes del 2050 solamente al combinar el tratamiento de personas con ILTB y TB activa (Figura 1a). La disminución en muertes es aún más pronunciada con estas intervenciones (Figura 1b).

Desde una perspectiva práctica, existen guías para la implementación eficiente del estudio de contactos. Se utiliza el concepto de círculos concéntricos para iniciar la investigación

Figura 1.

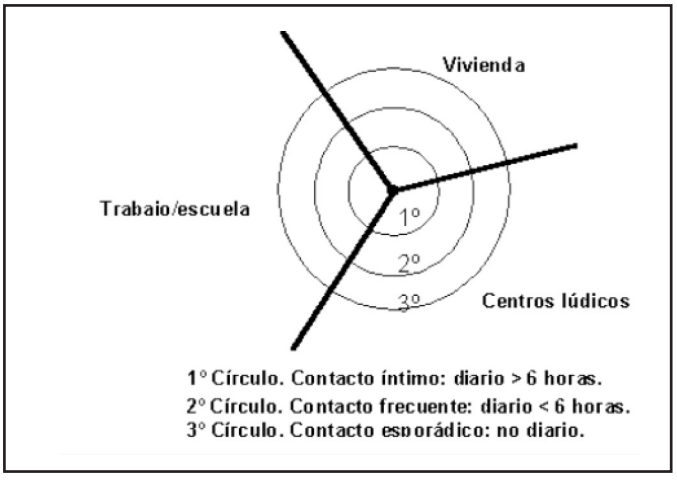


Fuente: Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013;34:271-86.

en los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se amplía el estudio de contactos a otros círculos (segundo y tercer círculo) de manera iterativa, hasta que la prevalencia de la ILTB encontrada se aproxime a la prevista en la población general. Cada círculo concéntrico se divide en vivienda, trabajo/escuela, y centros lúdicos/de diversión (Figura 2).

Diversos estudios han demostrado el alto riesgo de TB activa entre contactos a partir de un caso índice con TB pulmonar. El riesgo más alto ha sido documentado entre contactos menores de 5 años en edad y contactos con infección por VIH. Además, contactos mayores de 15 años en edad demuestran tener una alta razón de riesgo de desarrollar TB activa, especialmente cuando el estado inicial de ILTB es positivo, como señala la Tabla 1.

Figura 2.



Fuente de figura: UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos.

Tabla 1. Estimaciones combinadas del riesgo de tuberculosis activa en los contactos del hogar estratificados por edad y estado inicial de la ILTB en comparación con la población general.

Edad (años)	Estado inicial positivo para la ILTB				Independientemente del estado inicial de la ILTB			
	Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses		Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses	
	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo
Población general	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)
0-4	2	24,3 (0,73-811,0)	3	22,9 (7,7-68,6)	3	25,9 (16,9-39,7)	5	14,8 (9,8-22,3)
5-14	2	27,1 (17,5-54,1)	3	8,2 (2,3-29,4)	3	24,1 (16,9-34,4)	5	6,3 (2,9-13,7)
≥ 15	1	30,7 (17,5-54,1)	2	13,4 (9,5-18,8)	1	24,7 (14,2-43,0)	3	11,7 (7,6-18,0)

Fuente: OPS/OMS. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. 2018. ISBN: 978-92-75-32057-0

La OMS ha recomendado el uso de algoritmos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo para ILTB. Las pruebas recomendadas para la detección de ILTB en contactos incluyen las pruebas cutáneas de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gama (IGRA). Se recomiendan ambas pruebas como opciones equivalentes en países de ingresos altos y medianos altos. Otras pruebas cutáneas están bajo investigación, como el C-Tb. Esta prueba cutánea está basada en antígenos específicos (ESAT-6 / CFP-10) para evitar reacciones cruzadas en personas vacunadas con bacilo de Calmette-Guèrin (BCG).

En el 2020, la OMS ha reconocido otros grupos de riesgo para progresión de ILTB a TB activa, e incluyen personas:

- Recibiendo terapia con medicamentos inhibidores de TNF-α.
- Recibiendo diálisis, o con trasplante de órganos o hematológico.
- Con silicosis pulmonar.
- Con diabetes, alcoholismo, y tabaquismo.
- Privadas de libertad, profesional sanitario, o provenientes de países de alta endemia de TB.

Las opciones para el tratamiento de personas con ILTB incluyen:

- Se recomienda la monoterapia con isoniacida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniacida diaria durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja.* ***Recomendación nueva****)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada.* ***Recomendación nueva****)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniacida durante nueve meses, rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses, isoniacida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta. Recomendación existente).*

Comentario: *Los tratamientos con rifampicina y rifapentina se deben prescribir con cuidado a las personas con VIH que reciben TAR debido a las posibles interacciones medicamentosas.*

- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniacida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente).*

Comentario: *Las personas con infección por el VIH en entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, independientemente del resultado de la PPD, se benefician más del tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses o más que durante seis meses. El tratamiento preventivo con isoniacida a más largo plazo brinda una mayor protección a las personas con resultado positivo en la PPD y un beneficio adicional considerable a las que reciben TAR. Se debe usar la PPD siempre que sea factible, pero no es un requisito para el tratamiento preventivo con isoniacida. Las personas con resultado negativo en la PPD no deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses. Las autoridades nacionales deben definir cuáles son los entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, considerando las características epidemiológicas y la transmisión local de la tuberculosis y la infección por el VIH.*

Fuente: OPS/OMS. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. 2018. ISBN: 978-92-75-32057-0.

Los esquemas de tratamiento acortados para personas con ILTB se asocian a mejor cumplimiento (estadísticamente superior), lo cual favorece el uso de estos[7].

- Rifampicina e isoniacida diaria x 3 meses.
- Monoterapia con rifampicina diaria x 4 meses.
- Rifapentina e isoniacida una vez en semana x 3 meses.
- Rifapentina e isoniacida diaria X 1 mes (estudiada en VIH-infectados).

En conclusión, la investigación y estudio de contactos de personas con TB activa son actividades indispensables para identificar personas quienes pueden beneficiarse de tratamiento para ILTB. En base a proyecciones matemáticas, ésta es una intervención prioritaria, y adquiere mayor auge mundialmente a partir de los compromisos y metas logradas durante la reunión de Alto Nivel sobre la TB en las Naciones Unidas en 2018. Existen opciones recomendadas por OMS para el diagnóstico de ILTB (PPD e IGRA) al igual que esquemas eficaces de tratamientos acortados para mejorar el cumplimiento y los resultados clínicos. Otras modalidades diagnósticas y de tratamiento siguen bajo investigación.

Bibliografía

1. UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. CONFERENCIA DE CONSENSO. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB)* Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156 (https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosi/documents_prof/arxius/estudiocontactos.pdf)
2. CDC. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005; 54 (No. RR-15, 1-37) (https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf)
3. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO/HTM/TB/2012.9. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf;jsessionid=3B2920610640446E9D0D0A2B69E52876?sequence=1)
4. OPS/OMS. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. ISBN: 978-92-75-32057-0 (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
5. United Nations. Resolution adopted by the General Assembly on 10 October 2018. 73/3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. A/RES/73/3. (http://www.stoptb.org/assets/documents/global/advocacy/UN%20Declaration%20on%20TB.pdf)
6. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. Annu Rev Public Health 2013;34:271-86 (https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-031912-114431)
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. ISBN 978-92-4-000150-3 (electronic version) (https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment)

MESA: COVID-19 y TB

Moderadores: **Julià González.** *Hospital Clínic. Barcelona.*
Juan Bellido. *Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón. CIBER de Epidemiologia y Salud Pública.*

Experiencia con el COVID-19 en el centro de Tuberculosis Serveis Clínics: cronología durante la primera ola

Xavier Casas
Neumología. Serveis clínics de Barcelona.

Correspondencia:
Xavier Casas
E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

La pandemia del COVID-19, ha impregnado una profunda huella en todos los países del mundo, y desconocemos todavía la magnitud del desastre que puede llegar a representar en morbimortalidad hasta que no llegue una vacuna efectiva. A pesar de la alta mortalidad que está sufriendo la población mundial, a día de hoy no alcanza todavía, a la que año tras año, y llevamos unos muchos, causa la tuberculosis (TB) en el planeta.

Fue a mediados de marzo, nos llegó de forma inesperada, y nos atemorizó. Llevamos una larga experiencia en nuestro centro en Barcelona tratando casos de tuberculosis complicada, lidiando contra bacilos multiresistentes y ayudando a pacientes con factores asociados a incumplimiento. Nos sentíamos seguros antes de la pandemia por nuestra larga experiencia en enfermedades contagiosas, y porque disponemos de un equipo terapéutico experimentado que controla cada paso del bacilo y se adelanta a sus intenciones.

Pero el virus que nos amenazaba a mediados de marzo, era un patógeno del cuál desconocíamos sus movimientos. Las mascarillas que largamente habíamos utilizado N-95, FFP2 y FFP3 y que nos protegían ampliamente de la TB, parecían insuficientes como así se ha demostrado, para este nuevo agente infeccioso.

Vivimos abismales dudas iniciales, recomendaciones contradictorias por parte de las autoridades sanitarias, inquietantes incertidumbres por la repercusión del virus frente a nuestros pacientes con tuberculosis, algunos muy inmunodeprimidos debido a la coinfección por VIH.

Se diseñó un plan de contingencia, y trabajamos intensamente para que nuestros usuarios se confinaran, y entendieran la magnitud de la tragedia que se avecinaba. En nuestro centro albergamos usuarios de drogas inyectadas, personas sin techo, con problemas con la justicia, consumo excesivo de alcohol, VIH-SIDA. Un buen caldo de cultivo para el amenazante coronavirus.

Lo que ocurrió desde el inicio del estado de alarma en marzo de 2020 nos sorprendió. Los usuarios confiaron en nosotros, si bien es cierto, gracias al temor a las posibles consecuencias de una invasión del agente invisible en pulmones cavernosos, destruidos por la TB e enfisematosos en muchos de ellos. Colaboraron desde un inicio y asumieron la corresponsabilidad junto a los trabajadores sanitarios en mantener el confinamiento, las medidas de higiene y las medidas de distanciamiento social. La agresividad del desconocido aparentaba ser cierta con las primeras defunciones que fueron aumentando exponencialmente entre el mes de marzo y abril tanto en nuestra ciudad como en todo el país.

Extremamos también las medidas de desinfección, habilitamos habitaciones de aislamiento con WC incorporado para los posibles infectados por el virus, les proporcionamos tabaco a los fumadores, la gran mayoría, para aguantar mejor su aislamiento personal, pero también grandes dosis de comprensión y ráfagas de cariño a todos.

Las conclusiones que extraemos del COVID-19 en nuestro centro es que no hizo estragos, más bien pasó sin hacer mucho

ruido durante los primeros tres meses de pandemia. Afectó más a nuestros profesionales, una media docena fueron baja en el trabajo pero se recuperaron bien y volvieron pronto a ocupar su rol en el centro.

A finales de abril, realizamos un cribado en el centro mediante PCR masiva a pacientes y personal, queríamos una foto actual de la presencia o no del virus para detectar casos asintomáticos, aislar a sus posibles contactos y cortar así las posibles cadenas de transmisión. Obtuvimos un solo caso de SARS-CoV2 en un usuario, asintomático, quizás el mecanismo de transmisión fue el envoltorio de los alimentos contaminados que recibía del exterior de forma ocasional. Él y sus contactos pasaron el aislamiento con buena colaboración, como simples observadores, demandando tabaco y concediéndoles fumar.

Llegó el desconfinamiento, y los ánimos y necesidad de ingresar nuevos usuarios. Durante el desconfinamiento la TB brilló por su ausencia y apenas recibimos ingresos, el virus estaba acaparando la atención de todo el sistema y el de los profesionales sanitarios.

Los nuevos usuarios vinieron con TB, pero siempre con PCR para SARS CoV-2 negativa. Todos menos uno, que siendo negativo en su inicio, la incubó durante su ingreso en el hospital de procedencia. A su llegada inició fiebre, le solicitamos un esputo, y su PCR de COVID fue positiva.

Pasó semanas aislado, su PCR costó negativizar, requirió apoyo psicológico por el personal del centro, que le ofreció cariño y comprensión, pero no pudo avanzar su libertad. Cuando salió del aislamiento, su tuberculosis pulmonar estaba casi curada o al menos la fase intensiva de su tratamiento finalizada.

El tercer caso fue en agosto, un interno se presentó de repente con fiebre, cuando estaba a punto de ser alta de su tuberculosis meníngea.

Pasó unas 3 semanas en aislamiento, sin pena ni gloria, sin cursar con complicaciones. Se desaisló tras el resultado de un test serológico por tener anticuerpos IgG positivos.

En resumen, durante la primera ola, la COVID-19 afectó a tres usuarios, todos de forma leve, sin complicaciones respiratorias a pesar de ser un centro con TB, la mayoría pulmonar. La incidencia fue baja, los caso leves o muy leves.

La similitud de estas dos enfermedades ha aumentado las dudas en su sospecha clínica. El conjunto de síntomas sugestivos de la COVID-19, fiebre, tos, y dificultad respiratoria puede ser semejante al de un paciente con TB pulmonar. Eso nos hacía estar muy atentos, y no dudamos de solicitar PCR para COVID-19 y activar el protocolo anti-COVID, dado que un pequeño descuido, podía ser fatal, dado que el centro se podía convertir en un polvorín.

Al mismo tiempo la radiografía de tórax simple ayuda poco en el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades infecciosas dado que diferenciar entre cavitaciones, patrón *tree-in-bud*, o vidrio esmerilado sólo se consigue en muchas ocasiones por una tomografía computarizada de tórax. Por eso mismo la mayoría de los ingresos nuevos desde la pandemia, pasaron por un diagnóstico inicial de neumonía bilateral por COVID-19 en los diferentes hospitales de procedencia.

Para finalizar un aspecto fundamental ha sido la coordinación y la colaboración con el equipo de atención primaria y salud pública. Además, destacar el trabajo del equipo de tratamiento directamente observado ambulatorio (ETODA), que durante este tiempo donde los hospitales y Centros de atención Primaria (CAP) estaban colapsados, eran prácticamente los únicos sanitarios que, manteniendo todas las medidas de protección, han seguido viendo a diario a los pacientes con tuberculosis en domicilio. Eso permitió no sólo garantizar el seguimiento y la toma de medicación de la TB, sino además detectar familias sin recursos a los que se les pudo ayudar garantizando en colaboración con el *Ajuntament de Barcelona* un soporte de alimentación, durante aquellos momentos tan complicados del estado de alarma. La propuesta tecnológica que se está aplicando de forma experimental en el ETODA y que consiste en la autograbación a través de una aplicación de móbil por parte del paciente para supervisar la toma de su medicación de TB (proyecto VideoTDO), pudiera ser la solución para futuras pandemias cómo ésta, siendo útil en ésta para minimizar el riesgo de contagio de nuestros profesionales.

Desde nuestro centro, formamos parte del programa de prevención y control de la tuberculosis de Barcelona y Cataluña y seguiremos comprometidos en la lucha contra la tuberculosis sobre todo en poblaciones vulnerables, pero también ofreceremos nuestra experiencia y profesionalidad para controlar entre todos la pandemia de COVID-19.

Bibliografía recomendada

- Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras Ll. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:267-74.
- Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 a centres d'atencio intermèdia. 18 de març de 2020.
- Procediment d'actuació enfront de casos de infecció pel nou coronavirus SARS CoV-2. Subdirecció general de vigilancia i resposta a Emergències de salut Pública. 18 Octubre 2020. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.contnet/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuació-coronaviru.pdf

Amenazas de la pandemia de la COVID-19 en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona

Joan-Pau Millet

Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. Serveis Clinics.

Correspondencia:
Joan-Pau Millet
E-mail: jmillet@aspb.cat; juampablomillet@gmail.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa más asociada a morbimortalidad en el mundo con más de 10 millones de casos cada año y alrededor de un millón y medio de muertes. La mayoría de ellas podrían ser evitables pues se dispone de los medios diagnósticos y los tratamientos necesarios. Pero la complejidad de la enfermedad requiere de liderazgo, compromiso político, cobertura sanitaria universal, inversión en investigación, un abordaje multisectorial junto a buenas dosis de recursos económicos y humanos que sepan coordinarse adecuadamente, muchas veces, más allá de sus fronteras. En medio de este panorama con grandes retos pendientes de abordar por países y sistemas sanitarios, llega el SARS-CoV-2. La pandemia no sólo ha puesto más difícil de alcanzar los ambiciosos objetivos marcados por la OMS sino que la situación a nivel global podría empeorar los próximos años. Ahora, los retos de la estrategia "End TB" de la OMS de disminuir las muertes y los casos de TB un 95% y un 90% respectivamente para el 2035, parecen menos realistas que nunca. Sobre todo, porque la llegada de la COVID-19 está suponiendo una importante dedicación de recursos humanos y económicos, para el control de la pandemia que podría ir en detrimento de otras enfermedades. En el caso de la TB, muchos esfuerzos y recursos que se le estaban dedicando, se están viendo afectados. En su nota informativa del mes de mayo, la OMS ya alertaba sobre la urgente necesidad de mantener los servicios esenciales dedicados a las personas con TB poniendo sobre la mesa la evidencia de que la dedicación al COVID-19 está empezando a afectar a los programas de control de esta y devastadora enfermedad. Los efectos de la COVID-19 sobre la TB a nivel global se han estimado en un exceso de 200.000 a 400.000 muertes más para el año 2020, lo que nos llevará a recular en unos meses, a una situación similar a la que teníamos 8 años atrás.

Y en nuestro contexto, ¿podríamos esperar debido a la COVID-19 un impacto en el control de la TB a corto plazo? Tras más de 30 años adaptándose a las necesidades de la ciudad y al perfil cambiante de las personas con TB, el programa de prevención y control de la TB de la ciudad de Barcelona (PPCTB) vuelve a enfrentarse ahora a un nuevo reto. Si la irrupción y expansión voraz de la pandemia del VIH en los años 80, el abuso de drogas inyectadas en la misma época o la llegada de personas emigradas de países de alta carga de TB y sus precarias condiciones de vida a partir del año 2000 pusieron en jaque al control de la TB, es ahora la llegada del SARS-CoV-2 el que podría amenazar con volver a las incidencias de años ya pasados. Los datos del 2019 (aún en la Era pre-COVID-19), nos muestran un aumento de la enfermedad. Después de una disminución de la incidencia con declives medios anuales del 3% en el periodo 2000-2018, en el año 2019 se ha registrado un aumento de la TB respecto al año anterior del 16%, pasando la incidencia de 15,7 a 18,2 casos por 100.000 habitantes. Este aumento de casi 50 casos más (de 257 a 305) se ha observado sobre todo a expensas de la población inmigrante que ha pasado a tener incidencias de los 54,6 y 31,2 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. No solo la TB ha aumentado considerablemente el último año en la ciudad, sino que lo ha hecho a expensas de la población más vulnerable. Más aún, de los 305 casos, 185 presentaron la forma más contagiosa de la enfermedad, alcanzando la tasa de TB pulmonar bacilífera de 4,1 casos por 100.000 habitantes, un 24% superior a la del año anterior.

Hasta dentro de unos meses no podremos disponer de todos los datos para poder evaluar el impacto real de la COVID-19 en el PPCTB y observar si realmente ha habido una mayor subnotificación, un aumento del retraso diagnóstico de la enfermedad,

un aumento de la incidencia o del número de brotes de TB, por nombrar algunos indicadores. Pero si analizamos la recogida de datos, a mes de septiembre de 2020 se han diagnosticado en la ciudad un total de 185 casos de TB, unos 10 menos que el mismo periodo del año anterior. Durante la primera ola de COVID-19 pudimos observar un retraso en la notificación de los casos en algunos centros y no podemos descartar aún que algunos casos no se hayan declarado a Salud Pública.

Tal como alerta la OMS, existe el riesgo generalizado en los diferentes países y comunidades que, debido a la dedicación casi exclusiva del personal de vigilancia a la COVID-19, el cumplimiento de las encuestas epidemiológicas y la realización de las actividades de prevención y control de la TB se hayan detenido o vayan con retraso, lo que podría estar favoreciendo la transmisión comunitaria de la enfermedad. La falta de notificación de algunos casos, el subregistro de la información y la dedicación de los profesionales a la COVID-19 en detrimento de la TB afectará, no sólo en la realización del EECC comunitario, sino también en la detección y el estudio de brotes epidémicos de TB. En el caso del PPCTB, de las 185 personas residentes en Barcelona que iniciaron tratamiento hasta septiembre de 2020, en 109 (57,7%) aún desconocemos si son bacilíferos o no y si se han realizado desde las unidades clínicas de TB el estudio de contactos de familiares y/o convivientes. Otro parámetro importante que podría estar afectando a los programas de control de la TB es el retraso diagnóstico (RD). Éste es el tiempo que pasa entre que la persona inicia síntomas y se inicia el tratamiento. En Barcelona, la media los últimos años se sitúa alrededor de los 60 días y se ha atribuido al RD debido al sistema sanitario. La posible disminución del acceso a la atención sanitaria desde la llegada de la COVID-19 podría llegar a aumentar esta cifra.

Los pilares que han formado el PPCTB todos estos años han sido el personal de enfermería de salud pública, los equipos de TDO, las unidades clínicas de TB en los hospitales, las actividades de cribado y los agentes de salud comunitarios (ACS). De los diferentes actores que componen el programa, durante la primera ola de la COVID-19 hemos podido observar cómo gran parte del personal sanitario dedicado habitualmente a TB en los hospitales y Salud Pública, debido a la emergencia, han pasado a dedicar un alto porcentaje de su tiempo a la COVID-19 en detrimento de la TB. Del impacto de la subnotificación y subregistro ya me he referido anteriormente. Los ACS a pesar de dedicarse también ampliamente a la COVID-19 han seguido respondiendo a las necesidades del programa mediante mediación, acompañamiento, traducción, etc. Igualmente, los servicios de TDO tanto en los pacientes ingresados en Serveis Clínics como a nivel del TDO comunitario (ETODA), se han seguido desarrollando con normalidad, donde el ETODA ha observado un incremento muy importante en el número de casos y sus necesidades ya desde el primer día de confinamiento. Las reuniones multidisciplinares del ETODA/Serveis Clinics con salud pública se suspendieron por la COVID-19, manteniéndose comunicación solamente en casos de urgencia. También siguen hasta la fecha suspendidas las reuniones y visitas hospitalarias semanales que llevan a cabo el personal de enfermería con las unidades clínicas hospitalarias lo que ha repercutido como se ha comentado en las actividades de detección de casos y un adecuado registro, detección de brotes y censo y estudio de contactos.

Un aspecto también preocupante ha sido la interrupción durante el periodo de alarma y más allá, de muchas de las actividades de cribado de TB e infección latente que se estaban llevando a cabo en población vulnerable. Esta actividad de cribado se realiza, en coordinación con Salud Pública, por profesionales altamente cualificados y centrada para toda Barcelona en la Unidad de TB del CAP Drassanes. Está ubicada estratégicamente en uno de los barrios con mayor índice de pobreza y de incidencia de TB de la ciudad como es el barrio del Raval. El cierre esta Unidad de TB afectará profundamente al cribado de poblaciones tan vulnerables a padecer TB como los inmigrantes, las personas sin hogar, los menores no acompañados o los usuarios a drogas inyectadas detectados en los CAS, entre otros colectivos. Pero no solo eso, de permitirlo, su cierre dejará sin un lugar para Salud Pública donde enviar los casos con infección latente detectados a nivel comunitario que requieren completar el estudio y pautar el tratamiento pertinente, algo fundamental para luchar contra la enfermedad.

Como sociedad y como sanitarios tenemos un reto mayúsculo por delante. Debemos seguir haciendo frente a la COVID-19 de manera eficiente sin olvidar que pandemias como la de la TB siguen requiriendo de nuestra máxima atención. Para mitigar cuanto antes el esperado aumento de numero de caso y de mortalidad debemos retomar urgentemente desde los diferentes programas de TB tanto a nivel local como global, las actividades de vigilancia, prevención y control de esta milenaria enfermedad.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2020. World Health Organization. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1
- Tuberculosis and COVID-19. COVID-19: Considerations for tuberculosis care. World Health Organization. 12 May 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf?sfvrsn=b5985459_18
- Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011;9:127. Published 2011 Nov 28. doi:10.1186/1741-7015-9-127

- La tuberculosi a Barcelona 2017. Agència de Salut Pública de Barcelona. Disponible en: https://www.aspb.cat/documents/tuberculosi-barcelona-2017/
- ECDC TB Surveillance Report. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020. 2018 Data. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2020-2018-data

Impacto COVID-19 en los programas de TB

Ernesto Jaramillo

Neumólogo. World Health Organization. Ginebra.

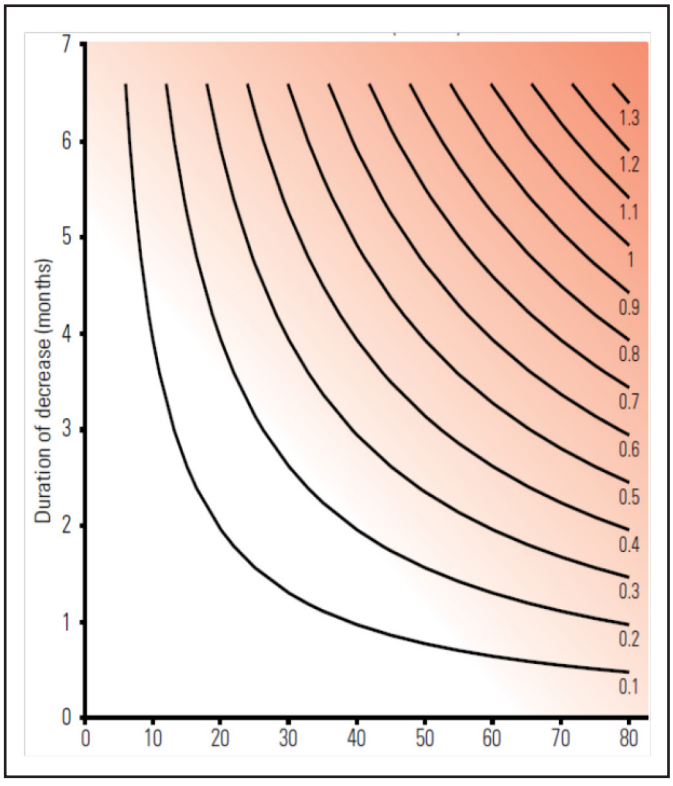
Correspondencia:
Ernesto Jaramillo
E-mail: jaramilloe@who.int

La comunidad internacional y los estados miembros de OMS están comprometidos para que en el periodo 2018-2022 por lo menos 40 millones de personas con TB tengan acceso a atención de servicios de salud, incluyendo a 3,5 millones afectados por TB infantil, y 1,5 millones afectados por TB multi-drogo resistente. Estas metas ambiciosas han sido el producto de intenso debate entre todos los actores políticos de la respuesta global a la tuberculosis, bajo la coordinación y apoyo técnico de la OMS.

La pandemia COVID-19 ha creado una severa alteración en el acceso a los servicios de salud. En el caso de la TB, esta alteración es muy severa y hará aún más difícil el cumplimiento de estas metas en vista del impacto estimado de la pandemia en la detección y mortalidad por TB[1]. Modelaje epidemiológico hecho sobre estas dos variables, detección de casos y mortalidad, permite estimar que una reducción de 25 a 50% en la detección de casos por un periodo de al menos 3 meses resultara en un exceso de 200 a 400,000 muertes. Este estimativo, muy plausible en vista de la evolución de la pandemia, generará un retroceso notable en el progreso alcanzado en la mortalidad por TB, la cual volvería a los niveles del 2015 y aun del 2012.

El impacto de la pandemia en la detección de casos se explica, entre otras razones, por la reasignación de recursos humanos y financieros, originalmente destinados a la TB, a la respuesta a la pandemia. La OMS ha formulado varias recomendaciones dirigidas a mitigar el impacto de la pandemia en los servicios de tuberculosis. En la ausencia de medidas efectivas para corregir rápidamente el deterioro en los programas de TB, se puede anticipar no solo la pérdida de una década de progreso sino también el estancamiento de la estrategia Fin de la TB.

Figura 1. Impacto estimado de la pandemia COVID-19 sobre la mortalidad global por tuberculosis en el 2020, según distintas combinaciones de disminución en detección de casos y duración de la misma.



Fuente: Global TB report 2020. WHO. Geneve, 2020.

Bibliografía

1. Global TB report 2020. WHO. Geneva, Switzerland.

¿Puede una vacuna contra la TB ser efectiva contra la COVID-19?

Pere-Joan Cardona

Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol (IGTP).

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

Todavía inmersos en el marasmo de la Pandemia por COVID-19 y las terribles consecuencias que conlleva, incluido el rebrote de TB sin precedentes que se vislumbra, se percibe que la misma lucha contra la TB podría proveer una solución a la actual pandemia y a las que puedan desarrollarse en un futuro.

Como siempre en TB, hemos de sondear el pasado, y encontramos una experiencia llevada a cabo por el equipo de Ribi, en los años 80, en que demuestra que la trehalosa dimicolato (TDM) de *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis* combinada con fragmentos de peptidoglicano, concretamente muramil dipeptido (MDP), conseguían incrementar de manera muy significativa la supervivencia en modelos experimentales en ratones de gripe y toxoplasmosis[1].

Este efecto, ligado claramente a la capacidad de los ácidos micólicos para ejercer una actividad proinflamatoria y que ha llevado a la comercialización de diferentes adyuvantes, cave ligarla con otro fenómeno todavía más sorprendente: el de la inducción de una memoria inmunológica sin la participación de los elementos tradicionalmente ligados a esta propiedad: los linfocitos.

Este fenómeno, demostrado en animales carentes de estas estirpes celulares, en concreto en los insectos, han sido demostrado en muy pocas comunicaciones científicas, habitualmente valoradas con escepticismo, puesto que atacaban uno de los dogmas más bien establecidos en inmunología. Concretamente cabe destacar las experiencias en el modelo de *Drosophila melanogaster,* al demostrar que la administración de una dosis subletal de *Streptococcus pneumoniae* protegía contra una infección letal, y que este efecto permanecía durante toda la vida de la mosca[2].

Sin embargo, la vacunación con BCG en humanos proporciona el ejemplo más importante de la inducción de una respuesta protectora de amplio espectro. En 1934 se observó en Suecia que los niños vacunados con BCG tenían una mayor supervivencia. Este hecho se demostró posteriormente en diferentes localizaciones geográficas, incluyendo la demostración del efecto protector de la vacunación por BCG contra la sepsis neonatal e infecciones respiratorias[3].

Pero el avance más trascendental surge con el esclarecimiento del mecanismo que explica este fenómeno. Se trata de un mecanismo epigenético por el cual la vacunación con BCG induce un cambio metabólico en los monocitos basado en la acetilación/metilación de las histonas, que incrementa el estímulo de genes vinculados con la respuesta inmune innata, incluidos TNF-a, IL-6 y IL-1. Este mecanismo, que impacta en las células progenitoras de la línea mieloide a nivel de la médula ósea, permite la generación de una "inmunidad entrenada" en los monocitos, y permite la aceleración de su actividad viricida-bactericida en el momento de entrar en contacto con el foco infeccioso, sin tener que esperar a la respuesta inmune específica[4].

Estos estudios se han podido llevar a cabo gracias al liderazgo del equipo del Dr. Mihail G. Netea, que ante el estallido de la pandemia por SARS-CoV-2, no dudó en sugerir y promover el uso de la BCG como una herramienta para intentar frenarla a la espera del desarrollo de una vacuna específica[5]. Es por ello por lo que, y con la ayuda de diferentes estudios poblacionales indicando una menor incidencia y mortalidad por COVID-19 en los países con una política activa de vacunación por BCG, se han iniciado diversos ensayos clínicos para demostrar la capacidad protectora de esta vacuna.

Igualmente, nuestro grupo de investigación, con la colaboración del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol) hemos promovido dos ensayos clínicos con productos que habíamos desarrollado previamente, basado en el uso de micobacterias, asumiendo que la capacidad de inducir inmunidad entrenada radica en la composición de la pared celular de las micobacterias, y en concreto por los ácidos micólicos. Se trata de la vacuna RUTI, fabricada con fragmentos de *M. tuberculosis*, y el complemento alimentario fabricado con bacilos inactivados de *M. manresensis.* Actualmente el ensayo RUTICOVID19 (ClinicalTrials.gov Id.: NCT04453488) se encuentra en fase de aprobación por parte de la Agencia del Medicamento Española (AEMPS), mientras que el MANRECOVID19 (ClinicalTrials.gov Id.: NCT04452773) está finalizando la fase de reclutamiento.

La demostración de la actividad de ambos productos sería de gran interés debido a que tienen un perfil de seguridad mejor que la BCG, y además puede ser administrado por vía oral, en el caso del complemento alimentario. Si bien su impacto puede ser limitado contra la COVID-19, debido a que no están todavía en el mercado, ambos productos podrían tener una gran importancia contra futuras pandemias, constituyendo una especie de herramientas de "fondo de armario" para hacerles frente antes del desarrollo de vacunas específicas. También podrían ser utilizadas para reforzar la capacidad preventiva de las mismas.

Bibliografía

1. Masihi KN, Brehmer W, Lange W, Werner H, Ribi E. Trehalose dimycolate from various mycobacterial species induces differing anti-infectious activities in combination with muramyl dipeptide. I*nfect Immun*. 198;50(3):938-40.
2. Pham LN, Dionne MS, Shirasu-Hiza M, Schneider DS. A specific primed immune response in Drosophila is dependent on phagocytes. *PLoS Pathog*. 2007;3(3):e26.
3. Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, *et al*. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis*. 2011;204(2):245-52.
4. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, Ifrim DC, Saeed S, et al, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(43):17537-42.
5. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, *et al*. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 *Infection. Cell*. 2020;181(5):969-77.

MESA: Microbiología

Moderadores: **Fernando Alcaide.** *Microbiólogo. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat..*
Griselda Tudó. *Microbióloga Hospital Clínic-ISGLOBAL. Barcelona.*

Caracterización molecular de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes aisladas en el Hospital Vall d'Hebron

Mª Teresa Tórtola Fernández
Microbióloga. Unidad de Salud Internacional-TB Drassanes. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Mª Teresa Tórtola
E-mail: ttortola@vhebron.net

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial. Para un buen control de la tuberculosis se debe realizar el diagnóstico y la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* rápidamente para evitar la propagación de la tuberculosis entre la población. El aislamiento de cepas resistentes de *M.tuberculosis* y especialmente el aislamiento de cepas multirresistente (MDR-TB) son un reto importante para el control y el tratamiento de los pacientes con tuberculosis.

La epidemiología molecular de *M.tuberculosis* ha permitido un mejor conocimiento de la patogenia y transmisión de la enfermedad tuberculosa y ha demostrado tener una gran utilidad en el control de la tuberculosis. Desde la perspectiva de salud pública, el tipado molecular de *M. tuberculosis* facilita la detección de brotes no sospechados y la identificación de cadenas de transmisión y casos secundarios de infección.

Dentro de las técnicas moleculares para el estudio de *M. tuberculosis* se encuentra la técnica basada en la detección del número variable de repeticiones en tándem (VNTR) aplicado a elementos genéticos denominados unidades repetitivas intercaladas de micobacterias (MIRU), de ahí la denominación MIRU-VNTR. El MIRU-VNTR es una técnica de referencia para la caracterización genética de *M. tuberculosis*. La tipificación por MIRU-VNTR se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con ella se detecta y compara la variación del tamaño (polimorfismo) de cada uno de los *loci* estudiados. Con la técnica de MIRU-VNTR se pueden estudiar 24 *loci* o 15 *loci* según se quieran realizar estudios filogenéticos o estudios epidemiológicos respectivamente.

Se han estudiado 9 aislamientos de *M.tuberculosis* multirresistentes aislados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron entre los años 1996-2018. Estos aislamientos se obtuvieron de 9 pacientes, con las siguientes nacionalidades: 4 españoles, 2 ecuatorianos, 1 peruano, 1 boliviano y 1 pakistaní.

Se realizó la técnica de tipificación molecular MIRU-VNTR de 15 loci descrita por Supply[1]. A cada aislamiento de *M.tuberculosis* se le realizaron quince PCR simples, una por cada locus. La visualización de los fragmentos amplificados se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa a una concentración del 2%. Como colorante del ADN se empleó el reactivo SYBR Safe DNA Gel Stain (Thermo Fisher Scientific). Para determinar el tamaño de los amplicones analizados se utilizó un marcador de peso molecular de 100 pb (ROCHE). Para la asignación del número de repeticiones en tándem en función del peso molecular de los amplicones obtenido para cada *loci* se utilizó la tabla descrita por Supply[1]. El código numérico obtenido con los datos de los quince *loci* estudiados en cada aislamiento de *M.tuberculosis* se introdujo en la base de datos on-line MIRU-VNTRplus[2], con ello pudimos comparar los asilados de *M.tuberculosis* estudiados con las cepas de referencia presentes en dicha base.

Obtuvimos diferentes mirutipos lo que sugiere gran variabilidad genética entre los aislados de *M. tuberculosis* e indicaría que la mayoría de los casos de tuberculosis multirresistente estudiados pueden ser atribuibles a reactivaciones endógenas.

Bibliografía

1. Supply P. Multilocus variable number tandem repeat genotyping of Mycobacterium tuberculosis. Technical Guide 2005. https://www.miru-vntrplus.org/MIRU/files/MIRU-VNTRtypingmanualv6.pdf
2. MIRU-VNTRplus. https://www.miru-vntrplus.org

Impact of Human Lung Environment in *Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis*

Jordi B. Torrelles

Microbiólogo. Population Health Program, Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, Texas, USA.

Correspondencia:
Jordi B. Torrelles
E-mail: Jtorrelles@txbiomed.org

WHO estimates that, using current tuberculosis (TB) disease management, up to 36 million people will die of TB annually and cost the global economy $16.7 trillion by 2035[1]. TB is a respiratory disease and as such, the critical first interaction between inhaled *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)* and the host is in environment of the alveolar space[2]. The outcome of this interaction is infection leading to latency, active disease or possibly aborted infection/or clearance.

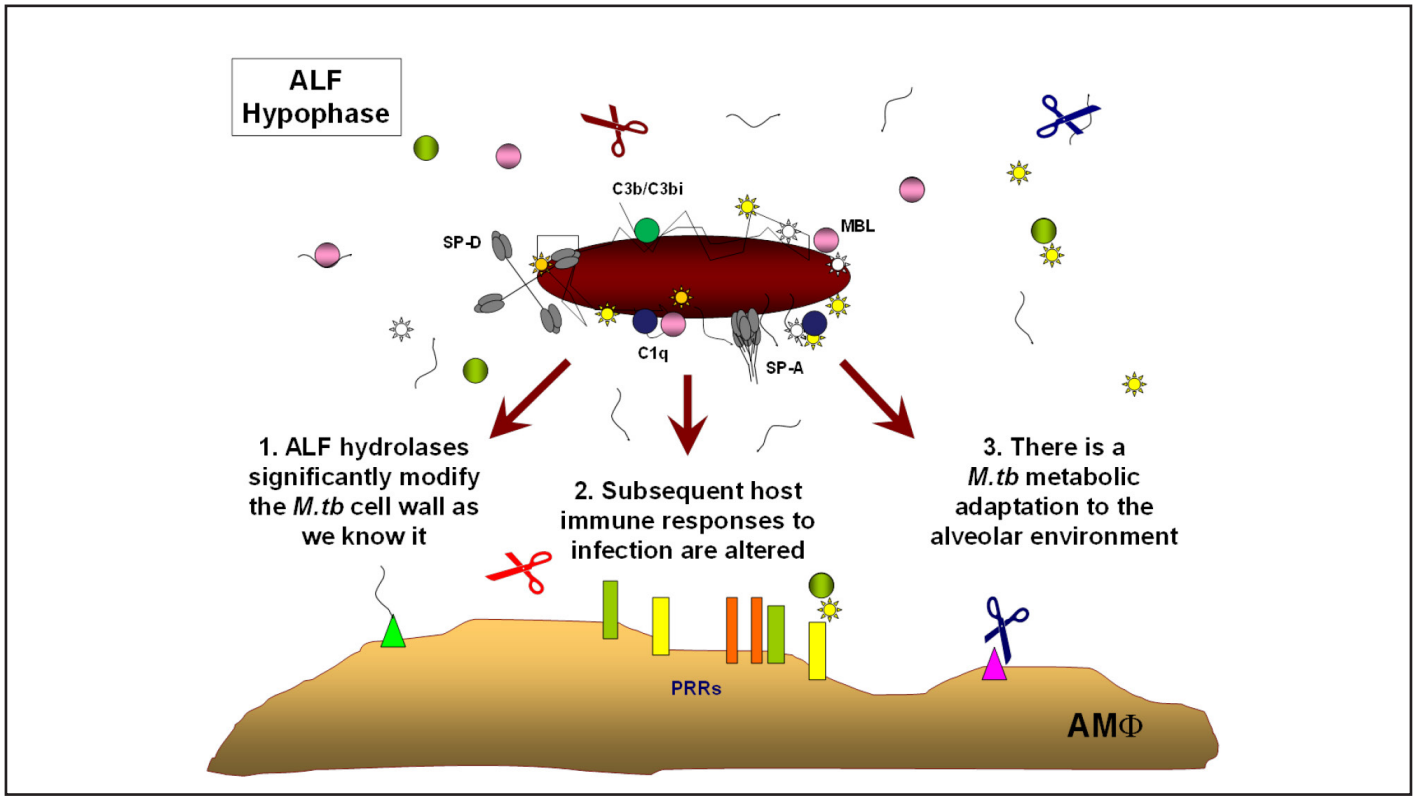
During infection, *M.tb* is deposited in the lung where it is exposed to different environments over time. First, *M. tb* encounters the alveolar space, where it is in direct contact with the lung mucosa (defined as Alveolar Lining Fluid or ALF) for an unknown period (from minutes to hours/days). Alterations in innate and adaptive immune function can dictate the outcome between control of primary *M.tb* infection and reactivation yet little is known about how human ALF soluble components contribute to this process. We and others have demonstrated that components of human ALF [e.g. Surfactant protein–A (SP-A) and –D (SP-D), homeostatic hydrolases, lipids, and the complement system, among others) significantly contribute to the innate immune response against *M.tb* infection (Figure 1). Our published studies support the concept that humans differ in their local lung tissue environment, where differences in ALF composition and function are found[3].

Human ALF is important in determining the outcome of *M.tb* infection. We have shown that exposure of *M.tb* to human ALF significantly reduces the content of mannose-capped lipoarabinomannan (ManLAM) and trehalose dimycolate (TDM), two major *M.tb* virulence factors implicated in *M.tb* intracellular survival, on the *M.tb* cell wall surface[4]. Our recent studies demonstrate that exposure of *M.tb* to human ALF also alters host immune responses both *in vitro* and *in vivo*. Our data also indicate a potential direct correlation among the oxidative status of human ALF, function of ALF components, and modulation of *M.tb* growth within host cells.

Based on our current data, we have identified two well-differentiated types of human ALF: ones that upon exposure drive exacerbation of *M.tb* infection, and others that drive better control of *M.tb* infection *in vitro* and *in vivo*. We define these as H-ALF (upon exposure increases the *M.tb* growth rate during infection) and L-ALF (upon exposure slows the *M.tb* growth rate during infection). Thus, for the first time we demonstrate that human ALF-induced changes on the *M.tb* cell wall, that occur upon the first contact of *M.tb* with ALF during its natural path of infection, can determine the capacity of the host to control *M.tb* infection. These results support the concept that the status, composition and function of the human pulmonary environment can determine mucosal immune responses critical for control or exacerbation of pulmonary infections in humans.

Importantly, when we studied TB comorbidities such as the elderly[5], HIV co-infection and diabetes, we observed that ALF from people having these co-morbidities accelerates *M.tb*

Figure 1. Impact of the human lung mucosa in *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)* pathogenesis. M.tb exposure to the human alveolar environment alters its cell wall composition, as we know it, and subsequently alters the interaction of other soluble immune mediators present in the alveolar lung mucosa (or alveolar lining fluid, ALF) with the *M.tb* cell wall (e.g. differential opsonization). This drives a differential interaction of *M.tb* with host cells [with professional (macrophages, neutrophils) and non-professional (alveolar epithelial cells) host cells], which could result in a better control of the infection (e.g. clearance) or to a faster *M.tb* replication state within host cells (e.g. development of active TB disease). C1q, C3b/C3bi (components of the complement system shown to interact with the *M.tb* cell wall surface), SP-A/-D (surfactant proteins A and D), MBL (mannose binding lectin). Scissors represent homeostatic hydrolytic enzymes (hydrolases) present on ALF, which function is to assist the host organism to recycle ALF in their lungs every 18 h. These hydrolases are capable to modify the cell envelope of *M.tb* during infection determining how the bacterium will interact with host cells during infection.



infection and its intracellular growth within the cells *in vitro* and *in vivo*.

In summary, we define the lung mucosa as critical in driving better control and/or clear *M.tb* infection, and consequently, our results will allow for future translational studies in *M.tb* infection prevention, and/or the prevention of *M.tb*-infected individuals in developing active TB and subsequent transmission of infection. Knowledge gained from our proposed studies could change concepts, where we must consider that the first interaction with the lung mucosa determines the *M.tb* outcome. Indeed, our findings could have broader applications to prevent infections by other respiratory mucosal pathogens, and the development of inflammatory pulmonary diseases affecting humans.

References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019;1-262 (WHO Organization, Geneva, 2019).
2. Torrelles JB, Schlesinger LS. Integrating Lung Physiology, Immunology, and Tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2017;25:688-97, doi:10.1016/j.tim.2017.03.007.
3. Moliva JI, Rajaram MVS, Sidiki S, Sasindran SJ, Guirado E, Jeff Pan X, *et al.* Molecular composition of the alveolar lining fluid in the aging lung. *Age (Dordr.)* 2014;36:9633, doi:10.1007/s11357-014-9633-4 [doi].
4. Arcos J, Sasindran SJ, Fujiwara N, Turner J, Schlesinger LS, Torrelles JB. Human Lung Hydrolases Delineate Mycobacterium tuberculosis-Macrophage Interactions and the Capacity to Control Infection. *J. Immunol.* 2011;187:372-81.
5. Moliva JI, Duncan MA, Olmo-Fontánez A, Akhter A, Arnett E, Scordo JM, *et al.* The Lung Mucosa Environment in the Elderly Increases Host Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Infect Dis.* 2019;220:514-23, doi:10.1093/infdis/jiz138.

Clinical evaluation of LIAISON XL for the performance of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in a low-incidence tuberculosis area

Miguel Fernández-Huerta, Erika-Inés García de Cara, Neus Vila-Olmo, Fernando Alcaide

Microbiology Department. Bellvitge University Hospital. University of Barcelona. Barcelona, Spain.

Correspondencia:
Miguel Fernández
E-mail: miguelferhuer@gmail.com

The QuantiFERON-TB® Gold Plus assay (QFT-Plus; Qiagen, Germany) is frequently used for the *in vitro* diagnosis of latent tuberculosis infection[1]. This interferon-γ release assay (IGRA), based on the stimulation of the T-cell-mediated immune response by antigens specific to the *Mycobacterium tuberculosis* complex, is commonly performed using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Recently, the LIAISON® XL analyzer (DiaSorin, Italy), using chemiluminescent (CLIA) detection, became available for the implementation of the QFT-Plus test in laboratory routine[2]. In this study, we evaluate the clinical and analytical performance of the CLIA analyzer LIAISON® XL for the detection of IFN-γ in the diagnosis of latent tuberculosis in a low-incidence setting.

Between February and April 2020, 333 heparin blood samples were collected for the routine performance of the QFT-Plus test at the Bellvitge University Hospital in Barcelona, Spain. During the study period, specimens were prospectively and simultaneously analyzed using the QFT-Plus ELISA assay (Qiagen, Germany) on the DS2 automated platform (Dynex, USA), and the LIAISON® XL instrument. Results were interpreted according to the manufacturer´s criteria (positivity threshold 0.35 IU/mL). Ethical approval for the study was obtained from the Bellvitge University Hospital Ethics Committee (approval number PR083/20). Statistical analyses were performed with Stata (StataCorp, USA). The Cohen´s kappa statistic (κ) was used to evaluate the agreement between both assays, and 95% confidence intervals (CI) were calculated by exact methods. The Pearson correlation coefficient (r) was also calculated.

The level of concordance between both ELISA and CLIA methods was 95.5% (95% CI, 92.7%-98.9%), with a kappa value of 0.872 (95% CI, 0.809-0.935). The quantitative analytical evaluation

Table. Comprehensive clinical and analytical analysis of QuantiFERON-TB Gold Plus discrepant cases.

Type of disagreement	Case	Age	Gender	QFT CLIA (IU/mL) Result	NIL	TB1-NIL	TB2-NIL	MIT-NIL	QFT ELISA (IU/mL) Result	NIL-NIL	TB1-NIL	TB2-NIL	MIT-NIL	Relevant clinical history
Major	1	49	M	P	0.03	0.10	0.42	10.00	N	0.03	0.04	0.04	8.78	Unknown
Major	2	47	F	P	0.15	0.25	0.57	10.00	N	0.10	0.11	0.30	7.86	Multiple sclerosis
Minor	3	56	F	I	9.07	10.00	10.00	10.00	N	7.58	1.03	1.03	1.03	None
Minor	4	54	M	N	0.01	0.10	0.16	0.55	I	0.03	0.00	0.00	0.36	COVID-19
Minor	5	70	M	N	0.02	-0.01	-0.01	0.63	I	0.06	-0.04	-0.04	0.31	COVID-19
Minor	6	81	F	N	0.05	-0.00	-0.00	1.09	I	0.03	0.00	0.00	0.43	COVID-19
Minor	7	47	F	N	0.00	0.00	0.11	0.56	I	0.03	-0.01	0.00	0.28	Renal transplant
Major	8	23	F	P	0.24	0.78	0.98	10.00	N	0.08	0.21	0.30	6.22	Tuberculous pleurisy
Major	9	76	M	P	0.01	0.30	0.39	1.24	N	0.02	0.19	0.15	0.68	COVID-19
Minor	10	73	M	N	0.03	0.00	0.01	0.56	I	0.03	-0.01	-0.01	0.49	COVID-19
Minor	11	64	F	N	0.02	0.06	-0.00	0.64	I	0.01	0.00	0.00	0.37	None
Major	12	65	F	P	0.10	0.40	0.53	10.00	N	0.03	0.15	0.23	7.57	Psoriasis, pleuropulmonary tuberculosis contact
Minor	13	42	M	N	0.00	0.01	0.01	0.78	I	0.01	0.00	0.00	0.47	COVID-19
Minor	14	56	F	N	0.02	0.02	0.02	0.50	I	0.03	0.00	0.00	0.13	SLE
Major	15	53	F	P	0.04	0.38	0.20	10.00	N	0.04	0.27	0.13	10.00	Unknown

Abbreviations: IU, international units; CLIA, chemiluminescent immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; MIT, mitogen; M, male; F, female; P, positive; N, negative; I, indeterminate; SLE, systemic lupus erythematosus.

of QFT-Plus results (data not shown) indicates a great correlation between techniques for the detection of IFN-γ in both TB1 and TB2 tubes (r; 0.959 and 0.958, respectively); also within the equivocal range defined between 0.2 and 0.7 IU/mL (r; 0.906 and 0.890, respectively)[3]. On the other hand, a comprehensive analysis of the discrepant cases is presented in the table. Overall, most of them (53.3%) corresponded to indeterminate results with the ELISA (mitogen <0.5 IU/mL) that analyzed with the CLIA analyzer LIAISON® XL reverted to interpretable analyses. Also, interestingly, in one case (number 8 in the table) a major disagreement between both IGRA methods (being positive with CLIA and negative -but borderline- with ELISA) occurred in a female patient with tuberculous pleurisy.

In conclusion, the CLIA analyzer LIAISON® XL performs well for the detection of IFN-γ in the clinical diagnosis of latent tuberculosis in our settings. Furthermore, the presumably greater sensitivity of the LIAISON® XL for the detection of IFN-γ may decrease the rate of indeterminate results in QFT-Plus tests. The analytical variability of both ELISA and CLIA methods, especially around the standardized 0.35 IU/mL positivity threshold, may suggest the need to refine the interpretative algorithm by utilizing an adjusted equivocal range for QFT-Plus results. Finally, the fully-automated CLIA platform LIAISON® XL presents some key technical advantages in comparison to the ELISAs. Thus, based on a continuous-load system, the performance of QFT-Plus tests with the LIAISON® XL analyzer is simple, efficient and potentially less expensive; providing prompt results that are important for the clinical management of infected individuals.

References

1. Sotgiu G, *et al.* QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2019;79:444-53.
2. Maertelaere ED, *et al*. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus on Liaison XL in a Low-Tuberculosis-Incidence Setting. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00159-20.
3. Brown J, *et al.* Frequency and significance of indeterminate and borderline Quantiferon Gold TB IGRA results. *Eur Respir J.* 2017;50:1701267.

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin *gold standard* a propósito de la TB pediátrica

Rosa Abellana

Unitat de Bioestadística. Departament de Fonaments Clínics. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:
Rosa Abellana
E-mail: rabellana@ub.edu

Una prueba o test diagnóstico es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica porque es una herramienta para tomar una decisión médica sobre el estado de salud de un paciente. El conocimiento del funcionamiento o la calidad de los test de diagnóstico es de vital importancia. Esta calidad se evalúa mediante los parámetros de validez y seguridad. La validez del test de diagnóstico es el grado con que un test detecta la enfermedad y se mide mediante los parámetros de sensibilidad y especificidad. Y la seguridad es la certeza con que un test predice la presencia o ausencia de la enfermedad en un paciente.

En el paradigma clásico, la evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard* (test con sensibilidad y especificidad del 100%). Pero hay enfermedades en las que no hay un test de referencia perfecto o la verificación mediante el test de referencia es impracticable debido a los costes, accesibilidad o riesgo de la prueba. En estas situaciones cuando el test de referencia no refleja la verdad de manera adecuada, es decir, es un test imperfecto, la validez y la seguridad del test están sujetos a errores.

En la última década, en el campo de la medicina y veterinaria se ha aplicado el análisis de clase latente (ACL) para estimar la sensibilidad y especificidad de un test o varios test en ausencia de *gold standard*. En estos análisis el estado real de salud del paciente es un dato latente (Formann and Kolmann, 1996). Y particularmente, ACL modelan la condición no observable como una variable latente categórica. La problemática de los ACL es

que tenemos más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros. Des del punto de vista de máxima verosimilizad se debe imponer restricciones a los parámetros para poder ser estimados, como, por ejemplo, asumir que la sensibilidad o la especificidad de uno de los dos test es conocida, o que las especificidades son conocidas. Las estimaciones del resto de parámetros se calculan condicionadas a estos valores y no se podrá ni estimar ni conocer la incertidumbre de los parámetros que hayan sido fijados. Dado que usualmente todos los parámetros son desconocidos las restricciones impuestas serán a menudo arbitrarias. Una posible solución para evitar la imposición de restricciones de los parámetros es utilizar aproximaciones bayesianas y concretamente asignar una distribución de probabilidad a los parámetros a estimar, conocidas como distribuciones *a priori*. La información de los datos, a través de la función de verosimilitud y la combinación de la distribución *a priori* se obtiene la distribución posterior de los parámetros, que nos va permitir obtener la estimación puntual y por intervalo de la prevalencia y la sensibilidad y especificidad de los test (Joseph *et al*., 1995).

Caso ejemplo

Se realizó un estudio transversal para calcular la prevalencia de la infección tuberculosa latente y determinar la exactitud y la validez del test *Tuberculin Skin Test* (TST) y *Quantiferon-TB Gold In-Tube Assay* (QFT) (Perez-Porcuna *et al*., 2016). El estudio incluye una muestra de 29 niños menores de 6 años sin ningún contacto reciente conocido con TB y otro grupo de 92 niños con contacto a un caso índice en los 12 últimos meses. Fueron excluidos del análisis 16 niños porque presentaron un resultado indeterminado con QFT. El reclutamiento de los datos se realizó en la Policlínica Cardoso Fontes y en la Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dorado, Manaus (Brasil) entre marzo del 2009 a febrero del 2010. Todos los casos índices adultos tenían esputo y cultivo positivo. Los individuos que recibieron tratamiento o profilaxis de TB fueron excluidos.

Para estimar la prevalencia y la sensibilidad y especificidad de ambos test se asumió para la prevalencia una distribución *a priori* no informativa y basándonos en la literatura de LTBI, se consideró que la sensibilidad y la especificidad de los dos test se encuentran dentro del rango 50%–100 %.

Treinta y cuatro niños (32.7 %) mostraron resultado positivo con el QFT y treinta y tres (31.4 %) con el TST, pero sólo 19 niños (23,9 %) dieron positivos para ambos test. Los dos test mostraron una baja concordancia de 0,364 (p <0,001). La prevalencia de la infección en el grupo de niños sin contacto con un caso índice fue de 0,04 (95 % Intervalo de Credibilidad (ICr) [0,00; 0,20], siendo de 0,50 en niños con contacto con un caso índice (95 % ICr [0,28; 0,81]). La sensibilidad del QFT fue de 0,58 (95 % ICr [0,41; 0,78]) y 0,75 (95 % ICr [0,49; 0,94]) para el TST. La especificidad del QFT fue de 0,79 (95 % ICr [0,67;0,91]) y 0,92 (95 % ICr [0,78; 0,98]) para el TST. En el grupo de niños con el contacto con un caso índice, la probabilidad de que un niño diagnosticado como positivo realmente este infectado fue de 0,74 (95 % ICr [0,47; 0,95]) para QFT y 0,91 (95 % CrI [0,61; 0,99] para TST. Por otra parte, la probabilidad de que un niño diagnosticado como negativo realmente no este infectado fue de 0,65 (95 % CrI [0,27; 0,88]) para QFT y 0,79 (95 % CrI [0,31; 0,96]) para TST.

Conclusión

La estimación de la prevalencia de una enfermedad y los parámetros (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los test utilizados para estudiar la presencia de una enfermedad en ausencia de *gold standard* es un importante avance para la evaluación de test de diagnóstico. Esto es de especial relevancia en el actual contexto epidemiológico y diagnóstico del estudio de la infección por *Mycrobacterium Tuberculosis* en la que es imposible determinar si un individuo está realmente infectado o si esta persona presenta respuesta inmune a una infección previa.

Bibliografía recomendada

- Formann AK, Kohlmann T. Latent class analysis in medical research. *Statistical Methods in Medical Research*. 1996;5(2):179-211.
- Joseph L, Gyorkos TW, Coupal L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology.* 1995;141(3):263-72.
- Perez-Porcuna TM, Doyle Pereira-da-Silva H, Ascaso C, Malheiro A, Bührer S, Martinez-Espinosa F, *et al.* Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PLoS One.* 2016;11(10) p. e0164181.

MESA: Cooperación y Plan de Prevención y Control de la TB en España

Moderadores: **Joan Ruiz-Manzano.** *Neumólogo Centro Médico Teknon. Barcelona.*
Antoni Noguera. *Pediatra. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*

Experiencia de SEPAR en la ayuda a la situación de la TB en los campos de refugiados del Sáhara

José María García García, Victoria Alcaraz Serrano, Enrique Cases Viedma
SeparSolidaria.

Correspondencia:
José M. García
E-mail: josemariagarciag@hotmail.com

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) desarrolla desde hace años actividades de colaboración en diversos países, a través de su organismo SeparSolidaria[1]. En el año 2018 se dirigió la acción hacia los campamentos de refugiados localizados en Tindouf (Argelia) y en el que vive gran parte de la población saharaui. A tal fin, SeparSolidaria convocó becas para facilitar la presencia de profesionales de SEPAR en los campamentos y para valorar los diversos aspectos en los que se podrían realizar proyectos de colaboración.

El objetivo del primer viaje de SEPAR, realizado en Marzo de 2018, fue entrar en relación con su sistema sanitario y compartir conocimiento en relación con las enfermedades neumológicas, en especial sobre la tuberculosis, valorar su situación y estudiar posibilidades de mejora. La visita la hicimos juntos dos personas becadas por SEPAR, Victoria Alcaraz Serrano, fisioterapeuta y el primer autor de este escrito, cada uno con un plan de formación y actuación diferente.

En relación a la situación de la tuberculosis visitamos un hospital específico que construyeron para la estancia y aislamiento de los pacientes, y que inauguraron en 2010. Hasta nuestra visita habían tenido ingresados a 85 pacientes, lo que supone diez ingresos anuales aproximadamente. Dado que afirmaban que todos los pacientes diagnosticados en los campamentos debían ingresar en ese hospital, nos pareció una incidencia muy escasa de tuberculosis, ya que tienen unos 160.000 habitantes y la incidencia de los países vecinos es de 60-70 casos por 100.000 habitantes. Los pacientes recibían tratamiento directamente observado y estaban ingresados durante los dos meses de la fase intensiva de tratamiento, luego eran enviados a su domicilio siendo controlados por su médico. Recibían el tratamiento en preparados en combinación con dosis fijas, con rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol en la fase intensiva y rifampicina e isoniacida en la fase de continuación. Intentaban aislar a los pacientes al menos en las primeras semanas, dependiendo de la ocupación que tuvieran, el hospital tiene 8 habitaciones. No conocen si hay resistencias.

En cuanto al diagnóstico de la tuberculosis, hacían baciloscopia (la denominan BAAR), la hacían en el Hospital Nacional de los campamentos, situado en Rabuni que es la capital administrativa, en el que visitamos el laboratorio. No hacían cultivos.

Durante la estancia, elaboramos un protocolo de actuación en la tuberculosis a la vista de los datos que habíamos observado, que fue entregado a los médicos asistentes a las jornadas de formación, al presidente del Colegio de Médicos y al director del Hospital Nacional.

Se realizó formación en el tema de la tuberculosis (etiología, epidemiología, diagnóstico, tratamiento) así como en radiología torácica (lectura radiológica, presentación de casos, radiología específica de la tuberculosis). Se hizo especial hincapié en mejorar el déficit que tenían en el diagnóstico de la tuberculosis, explicándoles el sistema novedoso Xpert MTB/RIF que podría ser una gran mejora para ellos.

Posteriormente nos han consultado casos con problemas y queríamos destacar que hemos seguido en contacto con ellos y nos siguen enviando casos por vía telemática para conocer nuestra opinión. Es una forma de colaboración muy interesante.

En cuanto a la parte social visitamos las diferentes zonas del pueblo en el que vivimos (wilayas los denominan), conociendo su realidad. Visitamos una escuela, el museo de la resistencia, el museo de la historia del pueblo saharaui, habiendo compartido sus inquietudes, necesidades y esperanza en conseguir su reconocimiento y recuperar su territorio ocupado. Hemos sido muy bien atendidos por las autoridades sanitarias del hospital, por los médicos que recibieron la formación. Fuimos recibidos el primer día por el Ministro de Sanidad que mostró mucho interés y agradecimiento por la visita.

Nuestra conclusión tras la primera visita en el campo de la tuberculosis fue la de mejorar el diagnóstico, puesto que solo realizaban baciloscopia y porque la incidencia observada nos parecía baja en relación a los países de su entorno. Valoramos de especial interés el conseguir un GeneXpert para realizar el método Xpert MTB/RIF, que tiene grandes ventajas para pueblos con bajo nivel económico y pocos recursos.

Tras la primera visita nos centramos, siempre referido a la tuberculosis puesto que se desarrollan otras acciones en los campamentos y en otros países, en la adquisición de un GeneXpert, siendo la tarea realmente dificultosa. La financiación ajena nos resultó imposible (sería muy largo de relatar todas las acciones y organizaciones que se han contactado para conseguirlo) por lo que la propia SEPAR decidió su financiación. El segundo problema, y no menor, que se planteó fue el traslado del aparato, encontramos muchas dificultades, pero tuvimos la suerte de que finalmente la organización Médicos del Mundo nos dio todas las facilidades para hacerlo.

Una vez conseguido el GeneXpert y su traslado a los campamentos, realizamos una segunda visita en noviembre de 2019, en este caso con la compañía y ayuda inestimable del director de SeparSolidaria Enrique Cases Viedma. El objetivo fue la puesta en marcha del aparato y realizar labores de formación de personal para su funcionamiento posterior, todo lo cual pudo ser llevado a cabo, gracias a la gran colaboración de los profesionales con los que nos encontramos, técnicos, enfermeros y médico responsables del laboratorio.

Desde entonces hemos estado en contacto con los profesionales saharauis, el aparato funciona con normalidad en el diagnóstico de la tuberculosis y dado que puede ser utilizado para el diagnóstico de otras enfermedades infecciosas, la aparición de la nueva epidemia de coronavirus ha permitido que se use en el diagnóstico de la COVID-19.

La experiencia desde el punto de vista humano fue muy intensa, al conocer una realidad que, si bien esperada, nos causó una reacción personal muy fuerte. El pueblo saharaui es muy afable y estableces con él lazos de relación con mucha facilidad. Nos hemos integrado en su forma de vida al haber estado viviendo en una casa de El Aaiun. Se reconoce un pueblo que ha pasado y pasa muchas dificultades pero que ha ido mejorando su entorno de forma progresiva, aunque evidentemente tiene muchas carencias. Es un pueblo determinado a seguir luchando por su reconocimiento, a pesar de ser conscientes de la necesidad de ayuda de países influyentes, que en este momento no tienen.

Quisiéramos reconocer la ayuda prestada en relación con este tema y citar a Julio Ancochea, Director de SeparSolidaria cuando se convocaron las Becas Sáhara, por su iniciativa y por el cuidado con que preparó nuestro primer viaje, al que fuimos acompañados en los primeros días por David Chaparro. A SEPAR por la iniciativa y apoyo, en especial al Presidente Carlos Jiménez, que en todo momento facilitó el proyecto y la adquisición del GeneXpert. A Médicos del Mundo que realizó el traslado del aparato, ayuda fundamental. A Juan José Palacios, Microbiólogo por la formación que nos dio en relación con el GeneXpert. Y a las personas que nos recibieron y acompañaron durante nuestra estancia: Mahfoud, Halil Lasiad, Abdel Barka, Hafdala presidente del Colegio de Médicos. Y a las autoridades sanitarias de la República Árabe Saharaui Democrática con las que se firmó un documento de colaboración con SEPAR.

Bibliografía

1.SEPARSOLIDARIA. https://www.separ.es/solidaridad

Infección tuberculosa en niños *visiting friends relatives* que viajan a países de elevada incidencia

Tomás M. Pérez-Porcuna

Pediatra. Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Terrassa.

Correspondencia:
Tomas M Perez Porcuna
E-mail: tomas.perez.porcuna@gmail.com

Introducción

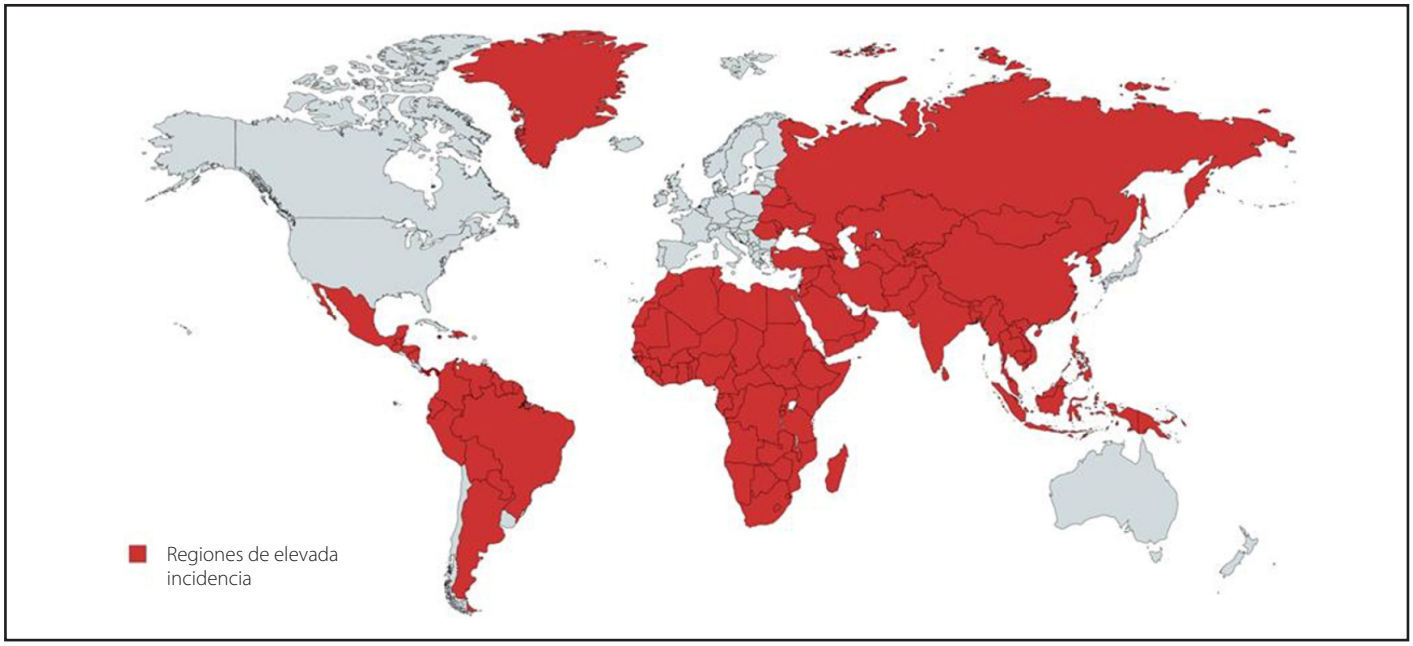
En los países con baja incidencia de tuberculosis (TB), la carga de morbilidad es notablemente mayor en la población inmigrante que en la población autóctona. Cabe destacar que esta mayor incidencia persiste más allá de los primeros años después de su llegada al país de acogida. Referente a la TB en niños la mayoría de los nuevos casos en los países occidentales ocurren en niños inmigrantes y niños autóctonos nacidos de padres inmigrantes[1,2].

En Europa, la tuberculosis es una de las principales infecciones importadas entre la población inmigrante. El reciente aumento de los viajes internacionales de inmigrantes a sus países de origen para visitar a amigos y familiares (VFR)[14-16] y la posterior exposición a *Mycobacterium tuberculosis* en países con incidencias de tuberculosis superiores a las de los países de acogida podría explicar parcialmente las diferencias de incidencia entre los niños de las familias inmigrantes y los niños de la población autóctona[3,4].

Sin embargo, el riesgo de LTBI es difícil de estimar, en primer lugar, debido a la falta de un estándar de oro para el diagnóstico, y en segundo lugar debido al largo período de incubación antes del desarrollo de la enfermedad de tuberculosis[5].

Debido a la poca evidencia sobre los factores de riesgo asociados a la LTBI y la TB en los niños, es importante dilucidar la epidemiología de la tuberculosis en la población inmigrante y sus hijos para implementar las políticas de salud pública destinadas a reducir el número de casos de tuberculosis[6].

Figura 1. Regiones consideradas de elevada incidencia (mayor a 40/100.000 hab/año).



El objetivo de este estudio fue estimar la tasa de incidencia de infección latente tuberculosa (ILTB) y TB en los viajeros pediátricos tipo VFR al regresar de los países de origen de sus padres.

Material y métodos

Fue llevado a cabo un estudio multicéntrico entre junio de 2017 y septiembre de 2020 en Catalunya. Participaron 21 centros de atención primaria además de 5 centros hospitalarios y de atención al viajero donde fueron evaluados niños inmigrantes o hijos de inmigrantes que visitaron familiares o amigos en países de elevada incidencia. Fue definido como región de alta incidencia todas aquellas con una tasa de incidencia superior a 40/100.00 habitantes (triplicando la incidencia catalana) (Figura 1). El tiempo mínimo de viaje fueron 21 días para participar del estudio.

En todos los participantes se realizó una encuesta pre-viaje sociodemográfica y una tuberculina. Entre 8 y 12 semanas del regreso se volvió a realizar encuesta y se realizo tuberculina y test IGRA (QuantiFERON-Plus©). Los participantes fueron clasificados como no infectados, infectados o enfermos según protocolo de la organización mundial de la salud.

Resultados preliminares

Fueron incluidos en el estudio 773 participantes, de los cuales el 89,7% nacidos en territorio español. La edad mediana fue 6 años (IQR3-9) y la tasa de vacunados por BCG fue del 6,4%. Los principales países de destino fueron Marruecos (46,1%), Paquistán (10,9%) y Bolivia (6,2%).

Al regreso del viaje finalmente fueron analizados 594 participantes. La duración mediana del viaje fue de 1,2 meses (IQR 0,95-1,84). En el estudio después del viaje fueron clasificados como infecciones latentes tuberculosas 5 (0,8%), y 2 (0,3%) participantes como tuberculosis pulmonares.

Conclusiones

Los datos del presente estudio sugieren que el fenómeno VFR en los niños inmigrantes y/o hijos de inmigrantes puede tener un papel relevante en la epidemiología de la tuberculosis en regiones de baja prevalencia.

Bibliografía

1. Boggild AK, Geduld J, LibmanM, *et al.* Spectrum of illness in migrants to Canada: sentinel surveillance through CanTravNet. *J Travel Med.* 2019;26:tay117.
2. Farah MG, Meyer HE, Selmer R, *et al.* Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway. *Int J Epidemiol.* 2005;34:1005-11.
3. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, *et al*. Travel-associated infection presenting in Europe (2008–12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:55-64.
4. Elfrink F, van den Hoek A, Mensen ME, *et al*. Screening travellers to high-endemic countries for infection with Mycobacterium tuberculosis using interferon gamma release assay; a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:515.
5. Denholm JT, Thevarajan I. Tuberculosis and the traveller: evaluating and reducing risk through travel consultation. *J Travel Med.* 2016;23:taw008.
6. Pareek M, Bond M, Shorey J, *et al.* Community-based evaluation of immigrant tuberculosis screening using interferon (release assays and tuberculin skin testing: observational study and economic analysis. *Thorax*. 2013;68:230-9.

Retos para el acceso al tratamiento para VIH y TB en contextos conflictivos

Xavier Vallès

Microbiólogo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:
Xavier Vallés
E-mail: xvalles@gmail.com

La adherencia a tratamientos crónicos o de larga duración, como el de la tuberculosis o el VIH/Sida, es todo un reto en países con débil cobertura del sistema de salud. Este problema se acentúa si además se añaden factores contextuales que no favorecen para nada esta adherencia. Estos pueden ser de diferente índole: culturales (estigma, inexistencia de apoyo psicosocial, formas de vida nómadas, cuestiones ligadas al género, etc.), contextuales (inaccesibilidad geográfica, inestabilidad política, conflictos armados) y la calidad de la asistencia sanitaria específica a estas enfermedades. Los pacientes con Tuberculosis y las personas

que viven con el VIH (PVVIH) se enfrentan a estos múltiples obstáculos, sobre todo los que moran en zonas rurales. Entre los más prevalentes figura el miedo a la estigmatización (especialmente agudo respecto al VIH), y la inaccesibilidad a los centros de dispensación agravada por la inseguridad alimentaria que provoca que los pacientes no puedan asumir a la vez los costos de los desplazamientos y dejar de lado sus escasas fuentes de sustento, sobre todo durante las épocas de más actividad agraria o pastoral. Todos estos factores interaccionan mutuamente, y explican que, por ejemplo, la adherencia al tratamiento ARV en el África Sub-sahariana a los 3 años decaiga en muchos países hasta el 40%, y el 20-25% solo el primer año. La consecuencia es el fracaso terapéutico, la emergencia de resistencias a los anti-tuberculosos y los ARV, la propagación ulterior del VIH y la TB y finalmente la muerte relacionada con estas enfermedades.

La dinámica de las cohortes en seguimiento de ARV es mucho más compleja de lo que los indicadores más universalmente utilizados reflejan. Así, se estima que entre el 10 y 20% de los pacientes VIH perdidos de vista (*lost-of- follow-up o LFU*), son de hecho migrantes terapéuticos (*self-transfers*), en búsqueda de condiciones de confidencialidad o calidad de la atención, a veces al precio de cubrir larguísimas distancias desde su lugar de origen y sin constar como transferidos. Esto provoca una cierta sobre-estimación de las cohortes y de los LFU. Hombres, mujeres y mujeres jóvenes presentan patrones diferentes de adherencia y retorno y los condicionantes pueden variar drásticamente entre regiones o etnias en un mismo país. Especialmente importante es la pérdida de seguimiento durante el primer año y después de la primera visita, que puede llegar al 10-15% de toda la cohorte. Los brotes de violencia armada o crisis climáticas (sequías), son disruptores imprevisibles pero dramáticos de la adherencia a estos tratamientos.

En esta presentación nos centramos en el análisis de la adherencia y los diferentes factores que influyen en ella, siguiendo el modelo PASS enriquecido por un análisis contextual ampliado, en tres países sub-sahari anos: Guinea-Conakry, Níger y la República Centroafricana. El primero es un país con una prevalencia del 2% del VIH en la población general, una cohorte activa en ARV de aproximadamente 52.000 pacientes y un contexto social estable. El segundo, Níger, corresponde a un país típicamente saheliano y en su mayor parte desértico, con una población esencialmente pastoralista y migrante y alta inseguridad alimentaria. El tercero corresponde a un escenario de estado fallido, con una prevalencia de VIH entre el 3-5% y múltiples disruptores del sistema sanitario.

La conclusión de este análisis es que deben aplicarse medidas a corto y medio plazo adecuadas a los contextos particulares y resilientes a los factores contextuales cambiantes. Estas incluyen el desarrollo del apoyo psicosocial a las PVVIH (y con TB), a través de agentes de salud formados, asociaciones de PVVIH y grupos de apoyo, mitigar la inseguridad alimentaria mediante incentivos para la toma de tratamiento, subvencionar el desplazamiento, desarrollar estrategias de distribución a nivel de la comunidad e implementar el tratamiento diferenciado, y planes de emergencia que deben tener como base un sistema robusto de distribución de medicamentos y de información sanitaria.

Bibliografía

- Haas DA, Zaniewski E, Anderegg N, *et al.* Retention and mortality on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: collaborative analyses of HIV treatment programmes. *JIAS.* 2018,21;e25084.
- Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, *et al.* Universal Definition of Loss to Follow-Up in HIV Treatment Programs: A Statistical Analysis of 111 Facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS Med* 2011;8(10): e1001111. doi:10.1371/journal.pmed.1001111.
- Haussmann Muela S, Muela Ribera J, Toomer E, Grietens KP. The PASS-model: a model for guiding health-seeking behavior and access to care research. *Malaria Reports.* 2012; 2:e3.
- Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2007;4:e298.
- Fox MP, Rosen S. Retention of adult patients on antiretroviral therapy in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:98-108.
- Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, *et al*. IeDEA West Africa Collaboration. Low retention of HIV-infected patients on atiretroviral therapy in 11 centres in West Africa. *Trop Med Int Health*. 2010;15:34-42.

Plan para la prevención y control de la Tuberculosis: retos actuales

María C. Vázquez

Medicina Preventiva y Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid.

Correspondencia:
María Vazquez
E-mail: mvazquezt@mscbs.es

El actual Plan para la Prevención y control de la Tuberculosis en España[1] (en adelante Plan TB) es el resultado de la actualización iniciada en 2018 por un grupo de trabajo de profesionales amplio y diverso; posteriormente compartido con sociedades científicas, ponencias en el seno de la Comisión Pública y finalmente aprobado por ésta en marzo de 2019 y por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en junio de ese año.

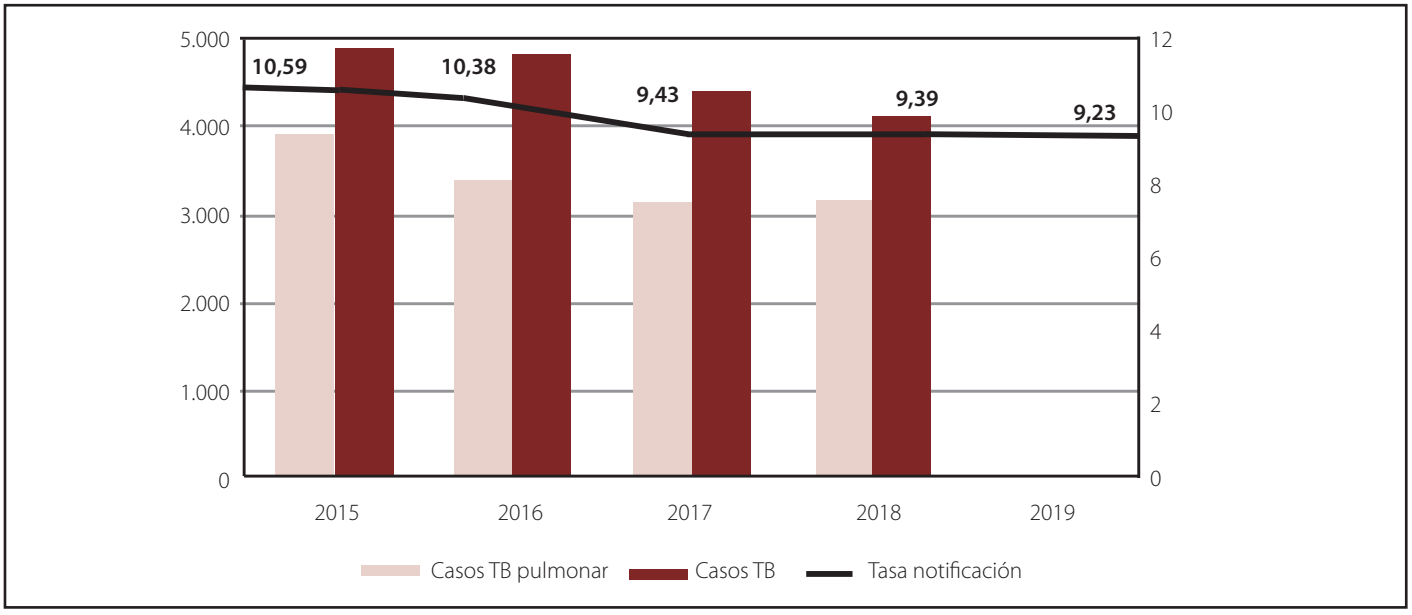
Es un plan alineado con la Estrategia Fin a la TB[2] aprobada en la Asamblea Mundial de la Salud, con la Agenda 2030 para un desarrollo sostenible[3] y en consonancia con los resultados de la primera reunión de Alto Nivel sobre TB celebrada durante la Asamblea General de Naciones Unidas en septiembre de 2018[4]. Se trata de un plan de prevención y control ambicioso en términos de modelos intersectoriales de trabajo, metas cuantificables en el tiempo y para cada una de las líneas estratégicas, y en el proceso previsto de evaluación.

Desde su aprobación, se han iniciado acciones encaminadas a la consecución de las metas y objetivos acordados en el Plan TB, y que responden a la puesta en marcha de modelos de trabajo multisectorial y de proximidad con los colectivos más vulnerables, para mejorar el diagnóstico precoz de infección y enfermedad y el seguimiento terapéutico en los casos necesarios.

Asimismo se ha participado en estudios y grupos de trabajo europeos, se ha establecido una hoja de ruta para determinadas prestaciones farmacéuticas en el Sistema Nacional de Salud que permita la disponibilidad de tratamientos actualmente recomendados internacionalmente y por la OMS, y se han iniciado espacios de mejora e identificación de prioridades en coordinación con las Comunidades y Ciudades Autónomas (CCAA).

El seguimiento de los indicadores del Plan TB en coordinación con CCAA y CNE, nos revela una tendencia descendente en la tasa de notificación de TB (Figura 1) desde 2015, acumulando

Figura 1. Casos totales de Tuberculosis y Tuberculosis pulmonar y Tasa de notificación de TB. España 2015-2019*.



*Los datos para 2019 son por ahora provisionales
Fuente: Elaboración propia en base a información procedente de Centro Nacional de Epidemiología y Grupo de Trabajo de TB de las CCCAA.

un 13,3% de reducción entre 2015 y 2019*. La tasa de notificación de TB se estima que continúa por debajo de 10 casos/100.000 por tercer año consecutivo y la de notificación de TB pulmonar se estima entre 6,5 – 7 casos/100.000 habitantes*, datos que si bien responden a una dirección adecuada, no deben mover a la complacencia; en primer término por la provisionalidad de los mismos en el momento actual, seguido del potencial impacto de la epidemia del SARSCoV2 en los servicios de prevención, diagnóstico y control de la tuberculosis a lo largo de 2020. En el momento actual, el principal reto que enfrenta el Plan TB, del mismo modo que el conjunto de programas e intervenciones en salud pública en nuestro país es la pandemia por SARSCoV2. En estos meses de crisis sanitaria por COVID-19, hemos asistido al efecto del *tsunami epidémico*, poniendo de manifiesto la fragilidad del Sistema Nacional de Salud ante eventos de esta naturaleza, particularmente de la infraestructura y servicios de la salud pública, sin precedentes en nuestro país. La OMS en su informe global correspondiente a 2020[5] estima que el efecto de un 50% de disminución en la detección de casos durante 3 meses, puede resultar en 400.000 muertes adicionales en el año y señala el impacto que la pandemia está suponiendo para la identificación y notificación de casos de TB, para el normal desarrollo de los servicios de manejo, control y prevención de infección y enfermedad. No existe ningún elemento objetivable en nuestro país que nos lleve a pensar que nos situamos en un escenario diferente.

Frente a éste, otros retos que enfrenta el Plan TB parecen menores, pero no han de quedar relegados por ello y que son relativos a la identificación y diagnóstico precoz, a la realización de estudios de contactos de modo completo, al manejo de la infección, al control de las formas multi-resistentes de la TB de las que tenemos un conocimiento limitado y a la disponibilidad de pautas terapéuticas actualizadas y recomendadas internacionalmente.

En encuentros y reuniones técnicas internacionales, se debate sobre la opción de transformar esta crisis en una oportunidad, de propiciar que el control de la TB se beneficie también de la movilización de recursos que ha tenido lugar para el control de la COVID-19. Somos conocedores de que detener la transmisión de la TB en España requiere de un activo -y tal vez también activista – compromiso de corto, medio y largo plazo si queremos alcanzar las metas nacionales e internacionales comprometidas. Se necesita enfrentar y superar la limitación de recursos materiales y humanos, dotando de modo conveniente a los servicios de salud pública y vigilancia epidemiológica, a los laboratorios de diagnóstico y a los de prevención en personas y poblaciones más expuestas; es imperativo actualizar las prestaciones farmacéuticas para la incorporación de nuevos medicamentos, considerados ya, medicamentos esenciales por la OMS. Por todo ello, resulta más que pertinente retomar los grupos de trabajo multisectoriales para avanzar en la prevención y control en los colectivos vulnerables, y que lo son más ahora como consecuencia de la crisis sanitaria y social. Del mismo modo, se tendrán que materializar en el futuro más inmediato escenarios de cooperación y colaboración con sociedades científicas, academia y ámbito de la investigación en el escenario nacional e internacional. E igualmente se precisa resituar la TB en la agenda pública, de modo que se puedan generar alianzas con la sociedad civil y con pacientes y supervivientes de la enfermedad, que se han revelado útiles y efectivas.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.
2. World Health Organization. (2015). The end TB strategy. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331326
3. United Nations. General Assembly. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. A/RES/70/1. OCTOBER 2015 https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E
4. UNGA. Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la lucha contra la tuberculosis. A/res/73/L4. October 2018. https://undocs.org/es/A/73/L.4
5. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.

* Los datos correspondientes a 2019 son provisionales por lo que han de interpretarse con cautela

MESA: Brotes complicados. Importancia de los cribados

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Medicina Preventiva y Salud Pública. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
Pere Godoy. *Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Lleida, Alt Pirineu y Aran. Lleida.*

Investigación epidemiológica y genómica de brotes complejos en TB y COVID-19

PARTE 1. COVID-19

Iñaki Comas[1], Juan B Bellido[2], Juan Carlos Gascó[2], Bárbara Gomila[3]

[1]Tuberculosis Genomics Unit, Biomedicine. Institute of Valencia (IBV), Spanish Research Council (CSIC). [2]Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. [3]Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

Correspondencia:
Iñaki Comas
E-mail: icomas@ibv.csic.es

En los últimos años se ha dado la confluencia entre dos avances que están cambiando la epidemiología molecular tal y como la conocemos. Por una parte, ahora tenemos acceso al genoma de los microorganismos patógenos a un precio asequible, lo que nos permite usarlos para vigilancia epidemiológica a escala poblacional. El genoma, además, nos da un grado de resolución máximo que, para según qué patógenos, nos permite determinar grupos de transmisión e, incluso, las relaciones entre ellos. Acopladas la posibilidad de secuenciar prácticamente en tiempo real y de unificar datos genómicos y epidemiológicos en los análisis, ha surgido el campo de la epidemiología genómica[1].

En SARS-CoV-2 estas herramientas se han desplegado como nunca antes y han permitido establecer un mapa de la diseminación del virus por el mundo desde que apareció por primera vez en China hasta hoy. Este mapa está construido por secuencias generadas por grupos de todo el mundo y no es sorprendente que reproduzca las rutas de movilidad de las personas en un mundo global. Además, la resolución del genoma es suficientemente buena como para reconstruir las epidemias a escalas locales. Valgan como ejemplo los estudios llevados a cabo en Reino Unido[2], el llevado a cabo en un hospital de Sudáfrica[3], para resolver un brote nosocomial que implicó a 119 individuos entre pacientes y personal sanitario, o el desarrollado en el estado de Victoria (Australia)[4] o la ciudad de Nueva York[5], donde se utilizó para trazar la cadena de transmisión del virus en la región, incluyendo casi un millar de individuos infectados. Recientemente se ha descrito la introducción del coronavirus en Europa y Estados Unidos[6]. Además, se ha podido ver cómo eventos de superdispersión locales pueden estar detrás del éxito epidémico en unos sitios y no en otros[7]. Lo verdaderamente importante de este tipo de investigaciones es que son capaces de dotar de información valiosa a las autoridades de Salud Pública, para que puedan adoptar medidas de control de la transmisión del virus.

El virus SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus conocidos como el de la gripe o el del VIH. La tasa de evolución se sitúa en aproximadamente dos cambios nucleotídicos cada mes. Dicho de otra manera, un virus secuenciado en septiembre de 2020 estará a alrededor de 15-20 mutaciones de distancia con respecto a los primeros virus secuenciados en la pandemia. Esta tasa de mutación limitada impacta, por ejemplo, en nuestra capacidad de usar solamente la secuencia genómica para delimitar un grupo de transmisión. Aun así,

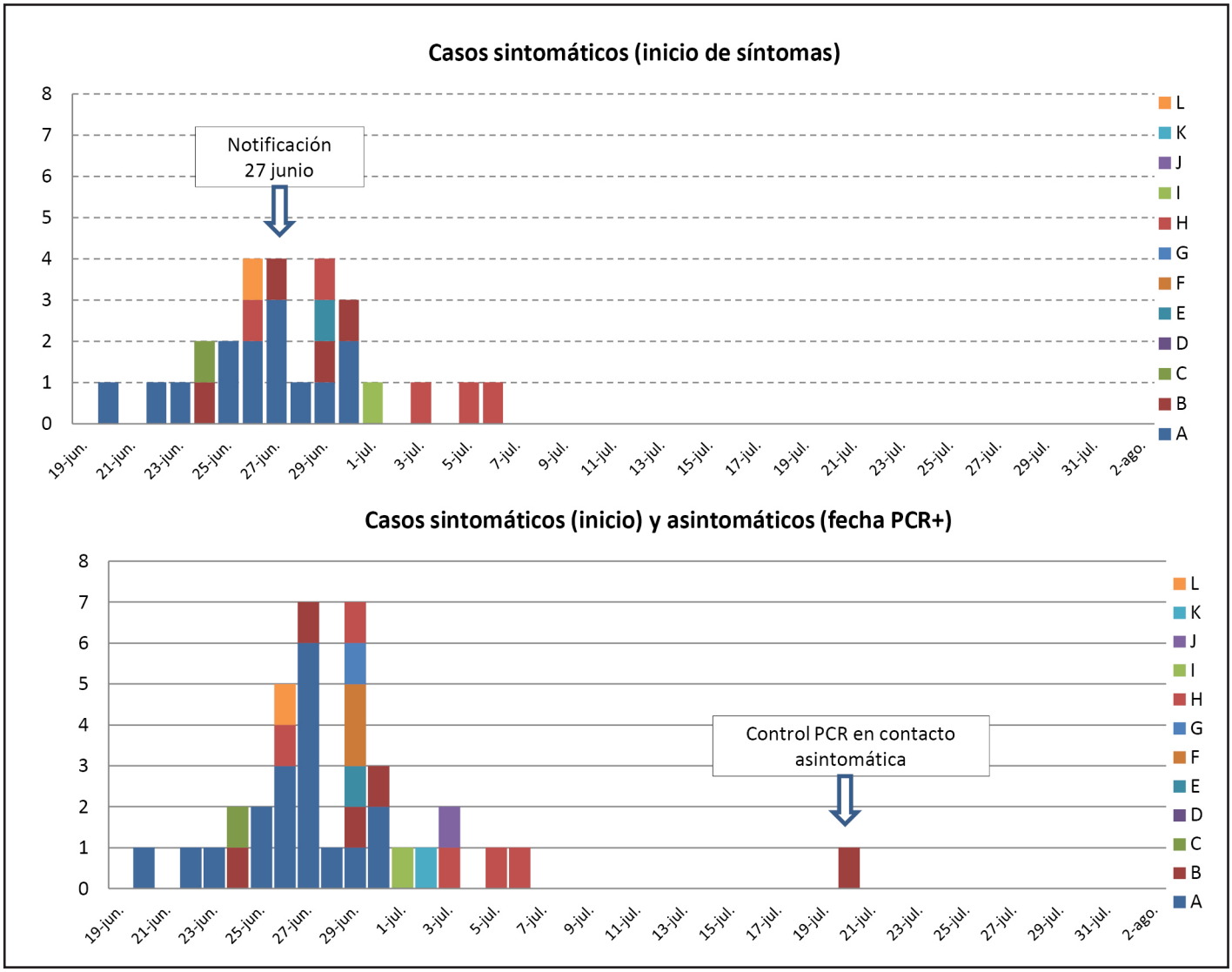
hemos estado usando la información genómica para ayudar en las investigaciones epidemiológicas en diferentes escenarios. En este documento presentaremos el estudio epidemiológico y genómico de un brote complejo de coronavirus presentado en el área de Salud de Castellón.

Brote

El primer caso identificado del brote, o "caso índice", un varón de 17 años de una familia recién llegada de Lérida, fue notificado el 26 de junio de 2020. Entre ese día y el 6 de julio, se dieron 37 casos, 20 mujeres y 17 hombres (Figura 1) en un grupo de 71 expuestos (tasa de ataque 52%). La media de edad fue de 22 años (rango entre 2 y 70). Excepto dos casos, todos eran de etnia gitana y con vínculos familiares o estrechos. Los casos residían en 12 domicilios de dos barrios de la periferia de Castellón, distantes 3 km entre sí. La transmisión ocurrió en los domicilios, salvo algunas excepciones de contacto estrecho. A pesar de ser las fiestas de San Juan, en el barrio no se diagnosticaron otros casos fuera del círculo de contactos familiares y estrechos. Fuera del círculo de los 71 expuestos, se realizaron 150 PCRs a vecinos del barrio, todas negativas. Se describen las variables principales de persona, lugar y tiempo. Se analizaron los ciclos (Ct) de los resultados PCR positivos según edad, sexo y clínica (sintomático, pre-sintomático y asintomático).

La construcción de la cadena (o red) de transmisión (Figura 2) supuso bastante trabajo de epidemiología de campo, así como una buena coordinación entre atención primaria y microbiología: visitas domiciliarias a casos, a los centros de salud, laboratorios

Figura 1. Curva epidémica por domicilios A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L



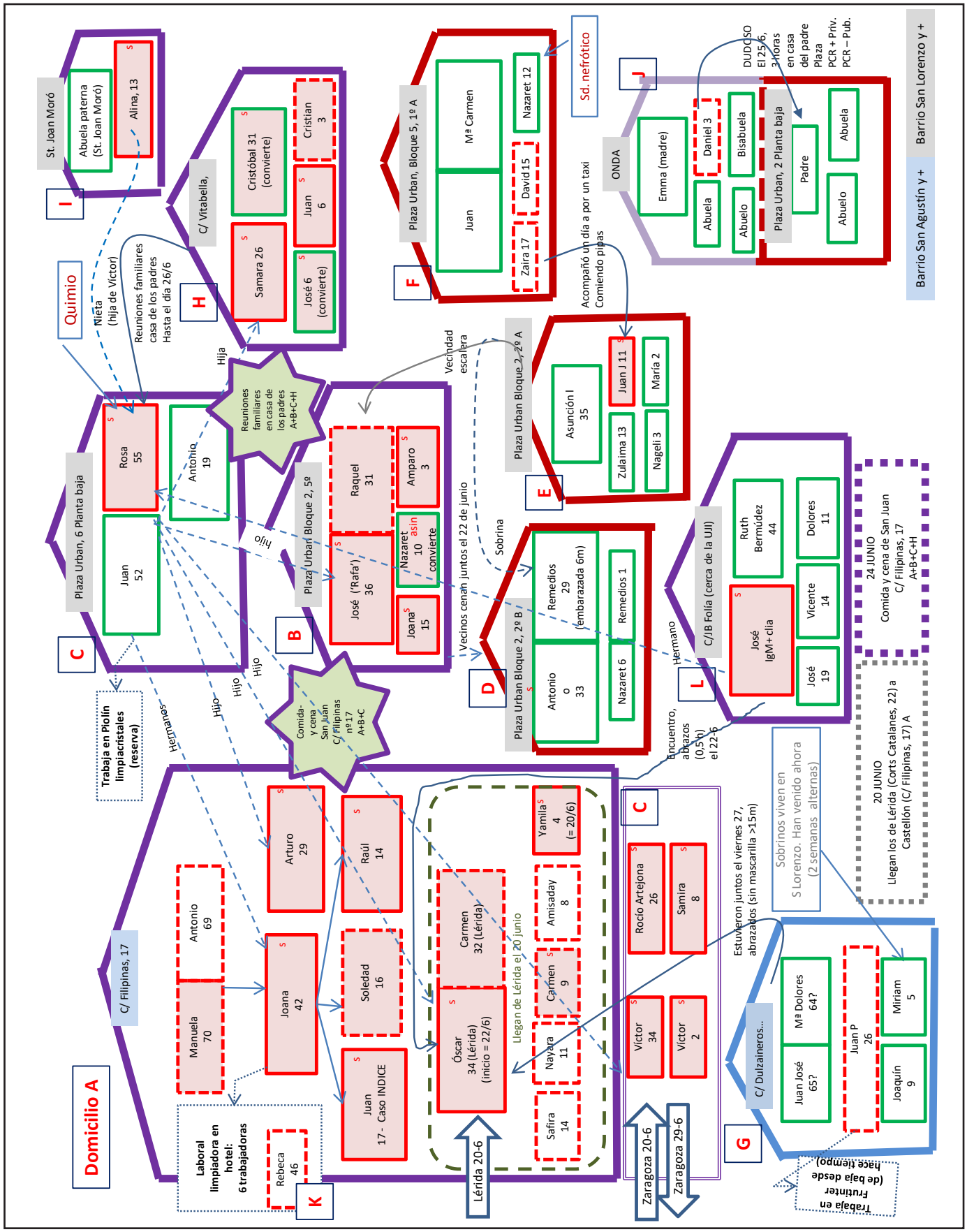

Domicilio A
C/ Filipinas, 17
Antonio 69
Manuela 70
Joana 42
Arturo 29
Raúl 14
Soledad 16
Juan 17 - Caso INDICE
Laboral limpiadora en hotel: 6 trabajadoras
Rebeca 46
K
Carmen 32 (Lérida)
Óscar 34 (Lérida) (inicio = 22/6)
Llegan de Lérida el 20 junio
Yamila 4 (= 20/6)
Amisaday 8
Carmen 9
Nayara 11
Safira 14
Lérida 20-6
Zaragoza 20-6
Zaragoza 29-6
C
Rocío Artejona 26
Samira 8
Víctor 34
Víctor 2
Estuvieron juntos el viernes 27, abrazados (sin mascarilla >15m)
Sobrinos viven en S Lorenzo. Han venido ahora (2 semanas alternas)
G
C/ Dulzaineros...
Mª Dolores 64?
Juan José 65?
Juan P 26
Miriam 5
Joaquín 9
Trabaja en Fruthter (de baja desde hace tiempo)
20 JUNIO
Llegan los de Lérida (Corts Catalanes, 22) a Castellón (C/ Filipinas, 17) A
24 JUNIO
Comida y cena de San Juan C/ Filipinas, 17 A+B+C+H
L
C/JB Folia (cerca de la UJI)
Ruth Bermúdez 44
José IgM+ clia
Dolores 11
Vicente 14
José 19
Encuentro, abrazos (0,5 h) el 22-6
Hermano
D
Plaza Urban Bloque 2, 2º B
Antonio o 33
Remedios 29 (embarazada 6m)
Remedios 1
Nazaret 6
Sobrina
Vecinos cenan juntos el 22 de junio
E
Plaza Urban Bloque 2, 2º A
Asunción I 35
Juan J 11
María 2
Zulaima 13
Nageli 3
Acompañó un día a por un taxi
Comiendo pipas
Sd. nefrótico
F
Plaza Urban, Bloque 5, 1º A
Juan
Mª Carmen
Zaira 17
David 15
Nazaret 12
J
ONDA
Emma (madre)
Abuela
Abuelo
Daniel 3
Bisabuela
Plaza Urban, 2 Planta baja
Padre
Abuelo
Abuela
DUDOSO El 25-6, 3 horas en casa del padre Plaza
PCR + Priv.
PCR – Pub.
Barrio San Agustín y +
Barrio San Lorenzo y +
I
St. Joan Moró
Abuela paterna (St. Joan Moró)
Alina, 13
Quimio
Nieta (hija de Víctor)
Reuniones familiares casa de los padres Hasta el día 26/6
H
C/ Vitabella,
Cristóbal 31 (convierte)
Samara 26
Cristian 3
Juan 6
José 6 (convierte)
Hija
Reuniones familiares en casa de los padres A+B+C+H
Vecindad escalera
B
Plaza Urbar Bloque 2, 5º
Raquel 31
Amparo 3
José ('Rafa') 36
Nazaret 10 asin convierte
Joana 15
Hijo
C
Plaza Urban, 6 Planta baja
Rosa 55
Juan 52
Antonio 19
Trabaja en Piolín limpiacristales (reserva)
Hermanos
Hijo
Comida- y cena San Juan C/ Filipinas nº 17 A+B+C

Figura 2.

de microbiología, relación telefónica continua, etc. El esfuerzo para mantener los aislamientos y cuarentenas fue intenso y difícil por la convivencia entre casos y contactos en pequeñas viviendas. El brote, dadas sus connotaciones sociales, y la época en que ocurrió (Inicio de la segunda onda epidémica, fiestas de San Juan, barrios periféricos, aspectos socio-culturales) tuvo gran eco mediático, que no ayudo en nada a resolverlo. Se discuten las características particulares de este brote y las dificultades para su control, que en este caso se logró, pues el esto de cepas secuenciadas en Castellón han sido distintas a las de este brote.

Bibliografía

1. Gardy JL, Loman NJ. Towards a Genomics-Informed, Real-Time, Global Pathogen Surveillance System. *Nat Rev Genet.* 2018;19(1):9-20.
2. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, *et al.* Screening of Healthcare Workers for SARS-CoV-2 Highlights the Role of Asymptomatic Carriage in COVID-19 Transmission. eLife 2020;9:e58728. https://doi.org/10.7554/eLife.58728.
3. Lessells R, Moosa Y, de Oliveira T. Report into a nosocomial outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at Netcare St. Augustine's Hospital. Disponible en: https://t.co/nwBBU6oyAv?amp=1. (Accessed October 14, 2020)
4. Seemann T, Lane CR, Sherry NL, Duchene S, Goncalves da Silva A, Caly L, *et al.* Tracking the COVID-19 Pandemic in Australia Using Genomics. Nat Commun. 2020 Sep 1;11(1):4376. https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099929.
5. Gonzalez-Reiche AS, Hernandez MM, Sullivan MJ, Ciferri B, Alshammary H, Obla A, *et al.* 2020. Introductions and Early Spread of SARS-CoV-2 in the New York City Area. *Science.* 2020 Jul 17;369(6501):297-301.
6. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, Nelson MI, Hill V, Joy JB, *et al.* The Emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. Science. 2020 Oct 30;370(6516):564-70. https://doi.org/10.1126/science.abc8169.
7. Lemieux J, Siddle KJ, Shaw BM, Loreth C, Schaffner S, Gladden-Young A, et al. Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 in the Boston Area Highlights the Role of Recurrent Importation and Superspreading Events. *medRxiv.* 2020;2020.08.23.20178236

PARTE 2: Brote de tuberculosis

Juan Carlos Gascó[1], Mª Angels Romeu[1], Aurora Blasco[2], Iñaki Comas[3]

[1]Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. [2]Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. [3]Tuberculosis Genomics Unit, Biomedicine. Institute of Valencia (IBV), Spanish Research Council (CSIC).

Correspondencia:
Juan C. Gascó
E-mail: gasco_jua@gva.es

La Sección de Epidemiología del CSP de Castellón gestionó 69 casos de tuberculosis el año 2019. Durante ese periodo se declaró un brote de TBC en Benicàssim (Castellón). Los casos se dieron en varios establecimientos hosteleros del mismo grupo empresarial, con cerca de 200 trabajadores entre todos sus establecimientos. Debido a la forma de presentación de los casos, así como el ámbito en el que fueron detectados (laboral asociado a la hostelería) supuso un notable esfuerzo a nivel de recursos materiales humanos.

En el mes de febrero una trabajadora de 27 años fue diagnosticada de Tuberculosis Pulmonar en la provincia de Pontevedra. Había estado trabajando durante el verano de 2018 en uno de los restaurantes del grupo. El caso fue cerrado tras el correspondiente estudio los contactos residentes en la provincia de Castellón.

En los meses posteriores, se declaró un segundo caso con una clínica de gran afectación general y varios meses de evolución. Se trataba de un empleado del mismo grupo empresarial que trabajaba como friegaplatos en una zona de espacio reducido con dos compañeros más. Se trató como caso aislado. No existían *a priori* vínculos epidémicos con el caso declarado meses antes, y, por otro lado, refería viajes recientes a Rumanía, su país natal y país de alta endemia tuberculosa. No obstante, en el estudio de contactos laborales de este segundo caso, se diagnosticó otro entre los compañeros de la misma área laboral.

Puesto que existían evidencias de que había cierta movilidad entre los diferentes restaurantes se realizaron, según turnos de trabajo, pruebas en aquellos compañeros que pudieran haber tenido una relación estrecha. Tras algunas semanas de estudio y visitas a cada uno de los centros del grupo. Se localizó un nuevo emplazamiento sospechoso de ser origen de alguno de los contagios. Era el domicilio que la empresa disponía para trabajadores estivales y que está situado en la misma población de Benicàssim, con una capacidad de 8 camas. Al ser un domicilio temporal, no concordaba con el domicilio habitual de varios trabajadores.

Al listar los trabajadores que estuvieron residiendo allí tanto en el año 2018 como 2019, se logró asociar el primer caso a los aparecidos en julio y junio de 2019. Ya que, uno de ellos había estado el verano anterior. Se replantearon las pruebas y se decidió estudiar como contactos a los convivientes del domicilio durante de los últimos dos años. Se diagnosticó un cuarto caso que estuvo durante el verano de 2018 en ese lugar. Las características de los cuatro casos se resumen en la Figura 1.

De este modo, en noviembre de 2019, tras más de 9 meses de trabajo, 86 contactos estudiados, se habían diagnosticado, además de 16 infecciones latentes, 4 casos activos. El brote se esquematiza en la Tabla 1.

Finalmente, los estudios de secuenciación del genoma completo de *M. tuberculosis* revelaron que tres cepas eran idénticas y la cuarta solo tenía un SNP de diferencia con el resto de aislados.

Figura 1. Esquema del brote.

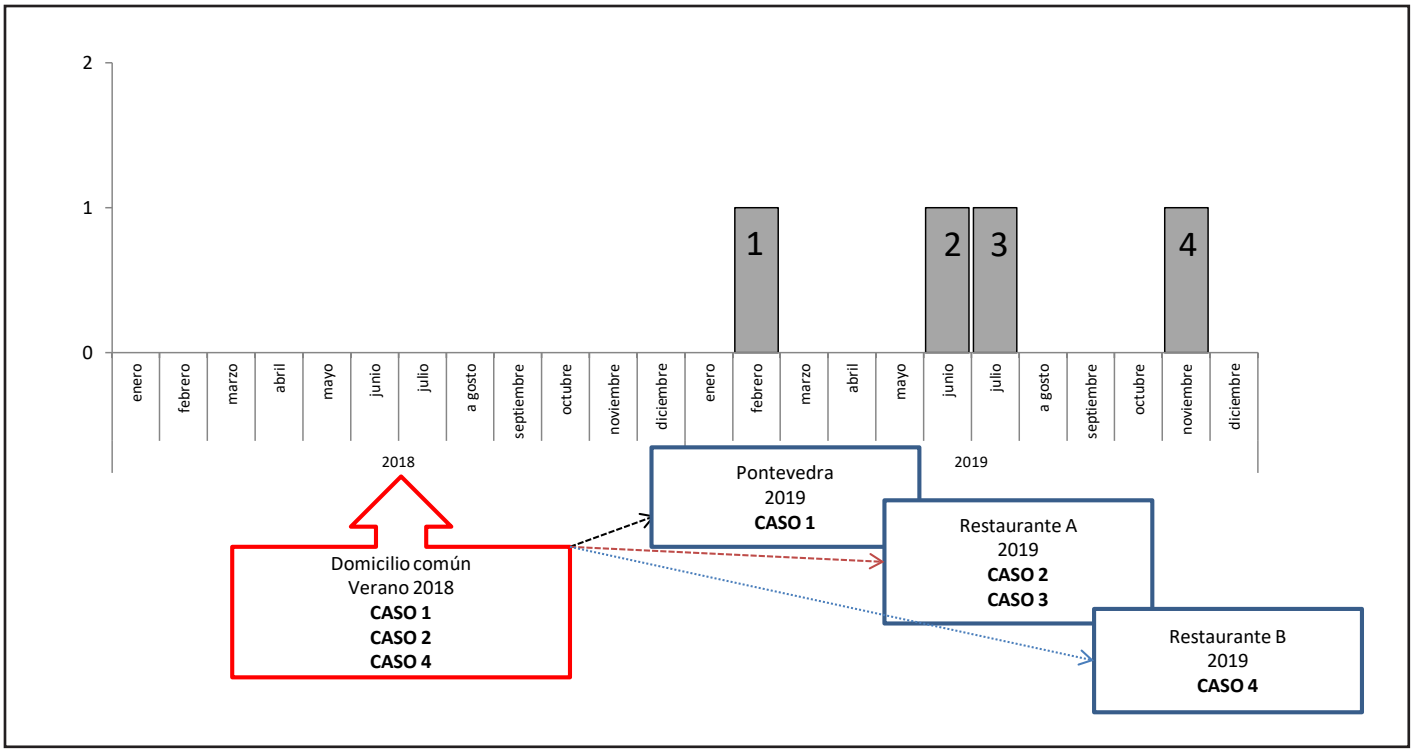


Tabla 1. Descripción de los casos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	27 años	22 años	47 años	36 años
Fecha diagnóstico	04/02/2019	03/06/2019	16/07/2019	11/11/2019
IGRA 2 / Tuberculina	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Puesto de trabajo	Camarera	Friegaplatos	Friegaplatos	Camarero
Pruebas adicionales	RX: el foco consolidativo localizado en el segmento superior del lóbulo inferior derecho. Lesiones sugestivas de TBC. PCR: Negativo. Cultivo: Positivo, *M. Tuberculosis*	RX: No concluyente. TBC. TAC torácico: patrón intersticial de tipo nodulillar difuso, con múltiples imágenes de "arból en brote"	RX: Nódulo de 2 cm. TC: Lesiones sugestivas de TBC. PCR: Negativo. Cultivo: Positivo *M. tuberculosis*	RX: Sin hallazgos significativos Cultivo: Positivo *M. Tuberculosis*
Diagnóstico	TBC. Neumología. Pontevedra	TBC. Servicio de Urgencias. HUGCS	TBC. Neumología. HUGCS	TBC. Neumología. HUGCS
Tratamiento	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH	2RHZE + 4RH

Ello en concordancia con los datos epidemiológicos que orientaban a 4 casos pertenecientes al mismo brote o *cluster,* cuyo origen de contagio cabe situarlo en el domicilio temporal que facilitaba la empresa a los trabajadores.

Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis* complex en España (Estudio Remotubes)

Daniel Pérez

Microbiólogo farmacéutico. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Correspondencia:
Daniel Perez
E-mail: danipr14@gmail.com

La tuberculosis es una de las diez principales causas de muerte en el mundo. De manera global, se estima que, en 2019, esta enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTUBC), afectó a 10 millones de personas y ocasionó 1,4 millones de muertos[1]. La aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos sigue siendo un grave problema de salud mundial, y según la OMS cerca de 500.000 personas mostraron resistencia a la Rifampicina (RR-TB) durante ese mismo año, y de ellas el 78% presentaron tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Asimismo, alrededor del 6% de los casos MDR-TB desarrollaron tuberculosis con resistencia extendida (XDR-TB).

En España, debido a que no son de declaración obligatoria, gran parte de los datos de sensibilidad a los fármacos contra la tuberculosis no son del todo bien conocidos[2]. En los últimos años se han publicado diversos estudios puntuales más o menos representativos a nivel geográfico y/o temporal[3,4]. Entre ellos destaca el estudio RETUBES, donde se describió la resistencia a los fármacos contra la tuberculosis de primera línea en nuestro país entre 2010 y 2011[5].

Desde el 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2018 se inició el estudio REMOTUBES con el fin de conocer en la actualidad la resistencia a los fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en MTUBC en múltiples áreas geográficas de España, además de analizar los mecanismos moleculares relacionados con la misma y determinar qué factores clínico-epidemiológicos pueden estar asociados a la resistencia. En el estudio, que formó parte del Programa Integrado de investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR; proyecto 128-2014), se analizaron variables sociodemográficas, antecedentes personales y datos clínicos, así como los resultados del estudio de sensibilidad a los principales fármacos antituberculosos de primera línea (Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomicina y Pirazinamida). También se realizó el estudio de los fármacos de segunda línea (ante resistencia a los de primera): Amikacina, Capreomicina, Levofloxacino, Ofloxacino, Moxifloxacino, Linezolid, Etionamida y Kanamicina. El estudio de los mecanismos moleculares se llevó a cabo mediante técnicas comerciales (GenoType MTBDRplus/sl y Anyplex MTB/MDR/XDR), las cuales permiten detectar mutaciones en los genes *katG* e *inhA* (Isoniacida), *rpoB* (Rifampicina), *embB* (Etambutol), *gyrA* y gyrB (fluoroquinolonas), y en los genes *rrs* y *eis* (inyectables de segunda línea).

Se analizaron un total de 930 pacientes, todos con el resultado de las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea, y pertenecientes a 22 centros hospitalarios de tercer nivel correspondientes a 10 CC.AA. de España. De ellos, 122 (13,1%) presentaron resistencia a algún fármaco, siendo 67 (7,2%) resistentes a la Isoniacida (37 con mutaciones en *katG*, 21 en inhA y 1 en ambos genes), 25 (2,7%) resistentes a la Rifampicina (todos con alguna mutación en el gen *rpoB*), 11 resistentes al Etambutol (1 mutación en *embB*), y 58 resistentes a la Pirazinamida. En 105 casos se analizaron los fármacos de segunda línea, siendo 5 resistentes a las fluoroquinolonas (3 con mutaciones en *gyrA*) y 7 resistentes a los inyectables de segunda línea (2 con mutaciones en *eis* y 2 en *rrs*). En este periodo se observaron 21 (2,3%) pacientes MDR-TB y 1 caso de XDR-TB. En el análisis de la resistencia en pacientes autóctonos y extranjeros, se observó que en los casos con resistencia a la Isoniacida y aquellos multirresistentes (MDR-TB) la diferencia fue significativamente mayor en extranjeros que en los pacientes nacidos en España (P<0,001). En todos los casos fue posible conocer el antecedente de tratamiento antituberculoso previo: 869 (93,4%) casos no habían recibido fármacos contra la tuberculosis, mientras que 61 (6,6%) pacientes sí habían sido tratados con anterioridad (Tabla 1). Dentro de este último grupo se incluyeron 8/21 (38,1%) casos MDR-TB y también el único caso XDR-TB. De los 930 pacientes analizados, un total de 243 (26,1%)

Tabla 1. Casos con resistencia a la Isoniacida y casos MDR-TB en función de si recibieron o no tratamiento previo, y según el país de origen de los pacientes (N=930).

Pacientes	Total N (%)	Nativos N (%)	Extranjeros N (%)	Valor *p*
Pacientes STP	869	564	305	
Sensibles	760 (87,5)	507 (89,9)	253 (83,0)	0,004
Resistentes	109 (12,5)	57 (10,1)	52 (17,0)	
Resistencia a la H	56 (6,4)	32 (5,7)	24 (7,9)	0,247
MDR	13 (1,5)	4 (0,7)	9 (3,0)	0,015
Mutación en *katG*	9 (2,2)	3 (0,5)	7 (2,3)	0,038
Mutación en *inhA*	2 (0,2)	0	2 (0,7)	0,122
Pacientes CTP	61	37	24	
Sensibles	48 (78,7)	31 (83,8)	17 (70,8)	0,337
Resistentes	13 (21,3)	6 (16,2)	7 (29,2)	
Resistencia a la H	11 (18,0)	4 (10,8)	7 (29,2)	0,092
MDR	8 (13,1)	1 (2,7)	7 (29,2)	0,004
Mutación en *katG*	6 (9,8)	1 (2,7)	4 (16,7)	0,073
Mutación en *inhA*	2 (3,3)	0	2 (8,3)	0,150
Total Pacientes	930	601	329	
Sensibles	808 (86,9)	538 (89,5)	270 (82,1)	0,002
Resistentes	122 (13,1)	63 (10,5)	59 (17,9)	
Resistencia a la H	67 (7,2)	36 (6,0)	31 (9,4)	0,063
MDR	21 (2,3)	5 (0,8)	16 (4,9)	< 0,001
Mutación en *katG*	15 (1,6)	4 (0,7)	11 (3,3)	0,004
Mutación en *inhA*	4 (0,4)	0	4 (1,2)	0,015

STP: Sin tratamiento antituberculoso previo; CTP: Con tratamiento antituberculoso previo; H: Isoniacida; R: Rifampicina; MDR: resistencia múltiple, al menos, a la H y R.

tuvieron que prolongar su tratamiento, debido a la toxicidad de los fármacos (hepatotoxicidad, especialmente) y/o la aparición de resistencias a estos. El resultado en los 687 pacientes restantes, se dividió en satisfactorio (tratamiento completado y curación del paciente) y en no satisfactorio (abandono, fracaso terapéutico, traslado, pérdida del paciente o fallecimiento) que representaron el 88,1% (605/687) y el 11,9% (82/687), respectivamente.

En este estudio se observaron, en líneas generales, unos porcentajes de resistencia bajos a los fármacos antituberculosos (Tabla 1), en consonancia con estudios anteriores[5]. La Isoniacida fue el fármaco con un mayor número de casos resistentes (la mayoría con mutaciones localizadas en el gen *katG*), seguido por la Estreptomicina y la Pirazinamida. Por otro lado, la Isoniacida presentó un porcentaje de casos con resistencia inicial más o menos estable respecto a los datos publicados en trabajos anteriores, e inferior en pacientes con antecedentes de tratamiento antituberculoso previo. En cuanto a la multirresistencia (MDR-TB), el porcentaje de casos con resistencia inicial y adquirida se mantuvo relativamente estable y fue similar al de estudios previos[5]. En relación a los mecanismos de resistencia observados en el presente estudio, estos pueden ser detectados, en una gran proporción y de forma rápida y sencilla, mediante los métodos de diagnóstico molecular disponibles en la actualidad. De esta forma, se podría llevar a cabo un diagnóstico rápido de la resistencia en tuberculosis en nuestro país, en una gran parte de aquellos pacientes en que fuese preciso.

Con todo, a pesar de que los datos de resistencia a los antimicrobianos de MTBC en España no son muy elevados, diversos aspectos sociales del contexto actual, así como los flujos migratorios y la pandemia del COVID-19, junto con la infra-notificación existente de los datos de resistencia, hacen que sea muy necesario, siguiendo las recomendaciones de la OMS, seguir realizando estudios de sensibilidad a los fármacos en tuberculosis que sean representativos en nuestro país.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2020. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2015. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Madrid, España. (https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/OTROS%20INFORMES/RENAVE_vigilancia_TB_2015.pdf).
3. Pérez Del Molino Bernal ML, Túñez V, Cruz-Ferro E, Fernández-Villar A, Vázquez-Gallardo R, Díaz-Cabanela D, *et al,* Grupo Galego de Estudio de Resistencias de *M. tuberculosis.* Study of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1230-5.
4. Jiménez MS, Casal M. Grupo Español de Micobacteriología. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:22-5.
5. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, *et al,* Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-11. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol.* 2014; pii: S0300-2896(14)00222-1. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.001. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.001.

Abordaje multidiciplinar en un brote de tuberculosis en población vulnerable de personas del Senegal

Alba Artigas[1], Baye Elimane Thiaw[1,2], Jesús Edison Ospina[1,2,3], Àngels Orcau[1,3], Mari Carmen Ruíz[4], Joan-Pau Millet[1,3,4]

[1]Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. [2]CEPS Salut. [3]CIBER de Epidemiologia y salud Pública (CIBERESP, Barcelona, Sapain). [4]Serveis Clinics.

Correspondencia:
Alba Artigas
E-mail: aartigas@aspb.cat

Joan-Pau Millet
E-mail: jmillet@aspb.cat

Introducción

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que mayor morbimortalidad ha causado y muy probablemente seguirá causando en el mundo dada su asociación con la pobreza y con temas estructurales de acceso a servicios sanitarios esenciales. Aunque las mayores incidencias de la enfermedad se concentran en países de baja renta, en lugares de baja incidencia, afecta más a poblaciones vulnerables como personas sin hogar, inmigrantes de países de alta carga de TB, usuarios de drogas o incluso refugiados y personas mayores[1,2]. En Barcelona ciudad, la incidencia de TB en 2019 ha sido de 18,2 casos por 100.000 habitantes, ascendiendo hasta 54,6 casos por 100.000 habitantes en población inmigrante. Esta diferencia de hasta 3 veces superior, se ve incrementada si se observa por barrios o distritos de la ciudad, o incluso por colectivos de inmigrantes. Respecto a 2018 este incremento notable se ha observado a expensas sobre todo de la población proveniente de Pakistán, Senegal e India. Por ejemplo, la incidencia en Barcelona del colectivo de personas originarias del Senegal en el año 2019 fue de 760 casos por 100.000 habitantes, muy superior a muchos países del África subsahariana, favoreciendo la probabilidad de aparición de brotes epidémicos[1-4].

Es fundamental detectar la existencia de brotes de TB cuanto antes para realizar su estudio y aplicar las medidas de prevención y control más adecuadas[5]. Un brote epidémico en enfermedades transmisibles se define como la aparición en el mismo lugar y tiempo de nuevos casos a partir de un mismo caso índice o fuente de infección. Concretamente, en TB se define como la aparición de uno o más casos secundarios a partir de un mismo caso índice considerando el periodo de un año desde el diagnóstico del primer caso o caso primario[6]. Si bien en muchas ocasiones la falta de un buen sistema de vigilancia epidemiológica hace que no se detecten, la existencia y el número de brotes epidémicos de TB está asociado al buen control o no de la enfermedad en un determinado contexto. Su aparición se ve favorecida por factores como el tiempo de exposición al caso índice, el hacinamiento, la carga bacilar en el esputo, la prevalencia de infección latente entre los contactos, la inmunidad natural, el retraso diagnóstico (RD) o del inicio de tratamiento, la edad o la coinfección por el VIH[3-5].

Presentamos a continuación el abordaje multidisciplinar e investigación epidemiológica de un brote de TB en el colectivo de Senegal, que ocurrió en la ciudad de Barcelona y que afectó a un mínimo de 12 personas entre finales de 2018 y principios de 2020.

La investigación

Un hombre de 56 años, vendedor ambulante procedente de Senegal, acude a urgencias del Hospital del Mar el 30 de octubre de 2020 por un cuadro de fiebre, tos, disnea y pérdida de peso de varias semanas de evolución. Presenta una radiografía de tórax con resultado sospechoso de TB. Se procede al aislamiento respiratorio y se le practica baciloscopia de esputo que es positiva y Gen-Xpert que confirma el diagnóstico para Micobacterium tuberculosis y su sensibilidad a rifampicina. El 05 de noviembre de 2018 se inició el tratamiento con 4 fármacos y posteriormente el antibiograma confirmó que la cepa era sensible a los fármacos de primera línea.

Aunque el hombre llevaba viviendo en España desde junio de 2011 y se comunicaba y entendía bien en castellano, la enfermera del Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB) responsable del caso, solicitó el soporte e intervención al programa de Agentes Comunitarios de Salud (ACS). Se desarrollaron acciones orientadas a mejorar el nivel de respuesta del paciente ante un tratamiento extenso, y a realizar el estudio de contactos pertinente, puesto que el paciente manifestó vivir en un piso okupa. En este, se habían detectado otros casos de TB en el pasado cercano y se encontraba ubicado en el corazón del barrio El Raval (distrito de Ciutat Vella), el distrito con mayor incidencia de TB de la ciudad.

La enfermera de Salud Pública y la enfermera gestora de casos del hospital iniciaron la recogida de información y gestión del caso y sus contactos. El ACS visitó al paciente durante su ingreso hospitalario el 9 de noviembre, le explicó todos los aspectos relacionados con la enfermedad, aclaró sus dudas e inquietudes y transmitió la importancia de realizar adecuadamente el tratamiento y los cuidados oportunos para terminar con éxito el largo proceso. Para garantizar el cumplimiento del tratamiento, el paciente aceptó realizar tratamiento directamente observado (TDO) ingresado en Serveis Clínics (Centro sanitario especializado en TB en la ciudad), donde podría estar hasta completar el tratamiento. Finalmente hablaron del sensible tema de los contactos convivientes y el paciente después de dudarlo y negarse a proporcionar información, autorizó al ACS para que hablara con sus compañeros de vivienda y les revelara que estaba enfermo de TB. Era muy importante que se hiciera el censo y estudio de contactos correspondiente para identificar posibles nuevos casos o infectados.

Estudio y seguimiento de los casos y contactos

Como en otras ocasiones, la unidad clínica de TB del hospital se encargó de realizar también el censo y estudio de contactos convivientes del caso y desde Epidemiología de la ASPB el estudio de contactos comunitario. Se contó para ello con el equipo de ACS. Una vez que el paciente proporcionó al ACS el teléfono de uno de los contactos convivientes y tras muchas llamadas telefónicas sin éxito, se decidió visitar directamente el domicilio. Allí y tras una larga reunión de tres horas, se pudo establecer que el piso tenía unos 50 m^2, dos pequeñas habitaciones, una cocina, un baño y una sala comedor cuyas ventanas daban a la calle y que hacía de comedor y dormitorio. La ventilación y la luz natural eran muy reducidas en todo el apartamento a excepción de la sala comedor, las condiciones higiénicas eran muy precarias y el nivel de hacinamiento estaba presente en cada rincón del habitáculo. Vivía un grupo variable de entre 15 y 30 personas, dependiendo del día y la temporada, y la gran mayoría eran jóvenes de entre 20 y 45 años procedentes sobre todo de Senegal la mayoría y unos pocos de Gambia y Mali. Tras la reunión, se pactó con el líder de la comunidad (un hombre mayor de 50 años), empezar el cribaje de los contactos cuanto antes en la Unidad de TB del CAP Drassanes ubicado en el mismo barrio.

Tras este primer caso, desde el mes de marzo hasta noviembre de 2019 se diagnosticaron 8 casos más de TB, 7 de ellos con TB Pulmonar bacilífera y uno con una TB Pleural. Entre diciembre de 2019 y enero de 2020 se diagnosticaron dos casos más. Se relacionaron un total de 12 casos de TB, de los cuales 10 vivieron durante algún tiempo en la casa okupa del barrio el Raval y 2 que vivían uno en Besós Mar (quien visitaba con cierta frecuencia la casa okupa del Raval) y otro caso en una nave okupa de la ciudad, donde vivían unas cincuenta personas y que se veía con alguna frecuencia con algunos amigos que vivían en la casa okupa del Raval. De entre todos los casos se censaron un total de 44 contactos, 17 convivientes de la casa ocupada y 27 comunitarios. Del total de casos, en el momento actual 6 habían completado el tratamiento, 3 se habían trasladado a otra región sanitaria y 3 seguían aún en tratamiento.

Para el correcto seguimiento y tratamiento de los casos y los contactos se identificaron una serie de problemas o limitantes que hubo que hacer frente desde el PPCTB a partir del trabajo en equipo de los ACS, enfermeras de salud Pública, gestoras de casos y equipos de TDO: condiciones socio-económicas precarias, barrera idiomática y cultural, adherencia irregular a los tratamientos, transgresiones con tóxicos (consumo de alcohol, tabaco…), asistencia irregular a los controles, alta movilidad

geográfica que dificultaba la adherencia y el seguimiento, baja percepción de riesgo ante la enfermedad, situación administrativa irregular con acceso limitado al sistema sanitario al no disponer de tarjeta sanitaria, entorno socio-familiar complejo y dificultades para contactar de forma efectiva con los líderes de las casas ocupadas.

Intervenciones y actividades

En mayor o menor grado, la gestión de los 12 casos y los contactos implicó finalmente a todas las unidades clínicas de TB de la ciudad (Hospital del Mar, Drassanes, Valle Hebrón, Sant Pau y Clínic), a los equipos de ETODA y la clínica de tuberculosis Serveis Clínics. La puesta en marcha de las diferentes intervenciones implicó coordinación y colaboración permanentes, centralizadas por las enfermeras gestoras de casos, así como de todos los actores implicados: terapeutas de TDO, ACS, equipo médico, de enfermería y trabajadores sociales. El trabajo interdisciplinar permitió desarrollar las siguientes intervenciones: educación sanitaria, TDO, mediación, recogida de muestras y realización PT en el domicilio, acompañamiento a las visitas, llamadas telefónicas para reforzar la adherencia y las visitas, flexibilidad en el acceso a la asistencia en el centro hospitalario (reprogramación de pruebas y visitas, adaptabilidad de horarios), derivación a otros recursos sociales. Para que estas intervenciones pudieran ser llevadas con éxito fue imprescindible una aproximación empática, para establecer una adecuada relación de confianza y una comunicación ágil y fluida entre los diferentes actores para el seguimiento y resolución de las incidencias.

Desde el Servicio de Epidemiología se realizaron con los 12 casos y sus respectivos contactos un total de 18 visitas al domicilio (sin tener en cuenta las visitas diarias del TDO por parte de Serveis Clínics), 39 acompañamientos (visitas programadas, servicios sociales, ONGs y planificación familiar), y un total de 357 llamadas telefónicas a casos y contactos, durante los más de 12 meses que duró el seguimiento de todos los casos y contactos. Se realizaron 115 mediaciones lingüísticas con personal sanitario y de servicios sociales, 18 mediaciones familiares para resolución de conflictos de convivencia, 93 consejos asistidos con los casos y sus contactos, 7 búsquedas activas en ámbito comunitario y 97 sesiones individuales y colectivas sobre la TB.

Discusión

En la investigación epidemiológica de este brote hemos podido detectar cómo la existencia de un importante retraso diagnóstico, la inmigración o las condiciones precarias de vida de las personas pueden ser determinantes para la aparición de brotes que afecten a varias personas. Tal como hemos observado en este brote de TB entre senegaleses y como muestra la bibliografía, la mayoría de los brotes de TB suceden en el ámbito familiar y conviviente y suelen ser generados por varones, a partir de un importante retraso diagnóstico (RD) y con la existencia de lesiones cavitadas[3-5]. Sin embargo, el ámbito comunitario, el escolar o laboral deben ser también tenidos en cuenta a la hora de realizar el estudio de contactos y nunca deben descartarse en estos, posibles brotes sobre todo si está asociado a un RD importante, cuando haya afectación pulmonar cavitada o si afecta a poblaciones vulnerables como inmigrantes de países de alta incidencia de TB que viven en condiciones precarias.

Para poder detectar los brotes, es fundamental implementar las medidas de prevención y control y realizar un buen censo y estudio de contactos en los diferentes ámbitos alrededor de cada caso siempre con la visión de salud pública que busque relacionar los casos que muchas veces se han diagnosticado en momentos y centros diferentes[7]. Se ha descrito el brote desde el conocimiento del caso índice, pero la detección del primer caso o caso primario que permitió relacionar los siguientes, fue en el mes de septiembre de 2019. Fue la investigación epidemiológica la que nos llevó a descubrir el caso índice que había convivido con los diferentes casos secundarios.

Es de destacar que en los casos que hay detrás de este brote han participado los diferentes actores del PPCTB de todas las unidades clínicas de TB, personal de salud Pública y equipos de TDO junto a los ACS. En este sentido y si queremos dar un paso adelante en el control de la TB en áreas de mediana y baja incidencia, la infra detección de los brotes de TB es un problema que debería abordarse desde las unidades de vigilancia de salud pública, poniendo a su disposición a personal de enfermería especializado y con experiencia en la gestión de casos y brotes de TB. También es importante destacar lo que también observamos en nuestro brote, que, a mayor RD del caso índice, mayor número de casos secundarios. Es más, algunos estudios han podido establecer una relación lineal entre el número de brotes y el tiempo de retraso diagnóstico lo que convierte al RD en un problema fundamental de identificar y de abordar en nuestro ámbito[3,4].

Tras la realización de una buena encuesta epidemiológica que debe llevar incorporada la realización del censo y estudio de contactos, si queremos aspirar a un buen conocimiento de los patrones de diseminación de la enfermedad y para poder controlar mejor los brotes epidémicos, debería establecerse de rutina la incorporación de las técnicas moleculares delante de cada caso de TB[5]. Esto nos permitiría conocer mejor las fuentes de contagio y las cadenas de transmisión de la enfermedad y ayudaría a establecer mejor las medidas de control a nivel

poblacional. Los estudios moleculares nos permitirán también establecer con mayor claridad cuál ha sido el caso índice que ha originado el brote en detrimento del caso primario o primer caso de TB que ha abierto la sospecha. Estamos convencidos que esta medida sería un muy buen complemento al censo y estudio de contactos clásicos y una estrategia sin duda, muy coste-efectiva. En el brote que nos ocupa, la llegada del SARS-CoV-2 ha enlentecido la gestión y envío de muestras para realizar las técnicas moleculares. Una vez dispongamos de sus resultados podremos ver si los casos relacionados epidemiológicamente, estaban afectados o no por las mismas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

La rapidez en la detección de un caso y la realización del estudio de contactos correspondiente es otro aspecto fundamental para la identificación de los brotes de TB. Con esta actuación temprana pueden llegar a evitarse muchos nuevos casos de TB sobre todo si se realiza un EECC temprano que ayudará a detectar de forma precoz nuevos casos, diagnosticar a los infectados e iniciar tratamiento de la infección tuberculosa latente o incluso quimioprofilaxis primaria si fuera preciso[2,7].

Por último, pero no menos importante, es de destacar que la detección y la gestión del brote ha sido llevada de forma rápida y con éxito gracias a la colaboración multidisciplinar dentro del programa de TB de la ciudad de Barcelona de los diferentes actores de forma coordinada: personal médico y de enfermería de salud pública, médicos y enfermeras gestoras de casos, los equipos de TDO (ETODA), el equipo de agentes comunitarios de salud de Barcelona y la clínica de tuberculosis Serveis Clínics. Cabe destacar la importancia de incorporar también un actor fundamental en la gestión de casos y de brotes en un futuro como son los servicios sociales que podrían darle a los casos con necesidades sociales un abordaje integral y un seguimiento con ayudas y acompañamiento más allá de la enfermedad. En este sentido, tener TB en estos colectivos socio económicamente desfavorecidos debería de ser una oportunidad de reinserción para pacientes extremadamente vulnerables como el caso del brote que nos ha ocupado, inmigrantes en situación de pobreza extrema y sin domicilio fijo.

Recomendaciones

A partir de la experiencia de la gestión de este y otros brotes de TB creemos que es muy importante ante todo caso de TB realizar la encuesta epidemiológica, el censo y estudio de contactos desde los profesionales de salud pública[7]. Éstos han de estar muy atentos en relacionar los casos y detectar la aparición de posibles brotes sobre todo cuando afectan a pacientes en principio no relacionados entre ellos. Para la gestión de los casos y el éxito en el tratamiento de éstos y los brotes, es fundamental que el personal de enfermería se coordine con las enfermeras gestoras de casos en las unidades clínicas de TB. Trabajar conjuntamente además con los agentes de salud si existe barrera idiomática o cultural y con los servicios de TDO si se identifican personas potencialmente incumplidoras, es también una clave para el éxito[8]. Otro de los factores a tener en cuenta dada la movilidad de ciertos colectivos es la importancia de la comunicación y del trabajo conjunto del personal de enfermería de SP de diferentes unidades de vigilancia epidemiológica o incluso entre CCAA no solo para mejorar el seguimiento de los casos que emigran sino además para relacionar casos de TB que formar parte del mismo brote. Finalmente, el estudio molecular de las cepas aisladas permitirá conocer mejor las dinámicas de transmisión lo que facilitará las estrategias de cribaje de contactos.

Bibliografía recomendada

1. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1
2. La tuberculosi a Barcelona 2017. Agència de Salut Pública de Barcelona. Disponible a: https://www.aspb.cat/documents/tuberculosi-barcelona-2017/
3. Faccini M, Codecasa LR, Ciconali G, *et al.* Tuberculosis outbreak in a primary school, Milan, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):485-7.
4. Bran C, Cayla JA, *et al.* Estudio de los brotes de tuberculosis que han generado informes epidemiológicos en Cataluña (1998-2002). A*rch Bronconeumol.* 2006;42(6):260-6.
5. Solsona J, Caylá JA, *et al.* Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an innercity district. Cooperative Group for Contact Study of Tuberculosis Patients in Ciutat Vella. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5: 724-31.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. 2ª Ed. MAdrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
7. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011;9:127. Published 2011 Nov 28.
8. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health.* 2012;12:158.

Cribaje de infección tuberculosa latente en grupos de riesgo

Jesús Rodríguez González

Neumólogo. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife..

Correspondencia:
Jesús Rodríguez
E-mail: jesusrgtej@gmail.com

La infección tuberculosa latente (ITBL) implica la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en un huésped sin que haya repercusión clínica, y este estado de latencia del germen es debido al acorralamiento de MTB por nuestro sistema inmunitario. Hasta la fecha no tenemos ninguna prueba diagnóstica exacta que nos indique este momento evolutivo de la interacción entre MTB y nuestro organismo. En lo referente al diagnóstico de la ITBL disponemos tan sólo de pruebas miden la respuesta inmunológica frente a antígenos de MTB, la prueba de la tuberculina y los *interferon gamma release assays* (IGRAs). Éstas no distinguen realmente si tenemos el microorganismo en forma latente, si existe o no alto riesgo de que pase a enfermedad tuberculosa o, si ya no lo tenemos porque lo hemos tratado; ni siquiera tenemos orientación alguna de si la infección es reciente o remota. Por ello, debemos tomar con cautela los resultados de las pruebas disponibles, y lo que más peso va a tener en la toma de decisiones a nivel clínico, es el hecho de elegir bien a quién diagnosticar y por ende a quién tratar, o sea, hacer búsqueda activa de los pacientes de riesgo.

El hecho de tratar a nuestros pacientes en los que se diagnostica o se presume que tengan ITBL, forma parte de las estrategias de eliminación de tuberculosis de la OMS, siempre tras el principal objetivo que es diagnóstico y tratamiento de los casos de enfermedad tuberculosa.

Se estima que la prevalencia de ITBL a nivel mundial está en el 24.8% de la población[1], y existe múltiples grupos de riesgo en los que se ve favorecido el paso de ITBL a enfermedad tuberculosa, eso sí, con distinto peso en la balanza a favor del desarrollo de tuberculosis, teniendo en cuenta permanencia y asociación en el tiempo de dichos factores de riesgo en el huésped susceptible. Es de especial relevancia el aumento de ITBL por tuberculosis multirresistente, estimándose que 3 de cada 1.000 personas en el mundo son portadoras de ITBL por tuberculosis multirresistente[2], lo que nos debe hacer implementar los esfuerzos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de estos casos dadas las implicaciones, sobre todo de complejidad y seguimiento, de los posibles enfermos de tuberculosis MDR.

Existe mucha bibliografía al respecto de los clásicos grupos de riesgo con más alta probabilidad de desarrollo de tuberculosis. Entre estos grupos de riesgo destacan aquellos que reciben inmunosupresores de diversa índole, sobre todo en relación de múltiples enfermedades crónicas con base inmunológica en el campo de la dermatología, la reumatología, aparato digestivo, oftalmología y neurología, y hay que poner especial hincapié en el tipo de inmunosupresor y si éste realmente está relacionado con el desarrollo de TB o no. Además, existen factores de riesgo, etiquetados como menores o también llamados de intermedio o bajo riesgo que, si se combinan entre ellos, posiblemente sí que tengan un papel importante, sobre todo teniendo en cuenta enfermedades muy prevalentes como la diabetes *mellitus*, el tabaquismo o la desnutrición, o bien, el uso de inmunosupresores no anti-TNF, como los corticoides o el metotrexato. Otro grupo de especial importancia son los pacientes con neoplasias, especialmente las neoplasias de cabeza y cuello, y las neoplasias hematológicas.

Para el clínico, tomar decisiones de tratamiento es complicado, aún más, teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida de nuestra población, y no sólo por el hecho de la edad, sino por las mencionadas comorbilidades, existiendo muchas veces la incertidumbre de si realmente la balanza riesgo-beneficio es favorable para nuestra intención de tratar.

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente[3], que incluye 122 estudios, con 116.197 resultados positivos de prueba de la tuberculina o IGRAs, en 19 poblaciones diferentes de riesgo, se determina el riesgo absoluto de desarrollo de enfermedad tuberculosa. Estudian la incidencia de enfermedad tuberculosa en estos grupos, así como el riesgo de estos grupos de progresar a enfermedad tuberculosa. En este estudio se integra cada factor de riesgo con las distintas pruebas diagnósticas de ITBL utilizadas (tuberculina ≥5 mm o ≥10 mm o IGRA), observándose

discrepancias dependiendo de la prueba diagnóstica utilizada y el punto de corte de la PT utilizada, lo que orientaría a qué prueba sería la mejor para cada patología de riesgo. Como ejemplo, serviría el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis, en los que sería más útil para predecir su evolución a enfermedad tuberculosa los IGRAs, siendo la prueba de la tuberculina en sus puntos de corte de 5 y 10 mm peor para estimar la progresión a enfermedad tuberculosa.

Diversas sociedades científicas de especialidades médicas que usan frecuentemente los fármacos inmunosupresores, en particular los anti-TNF, han elaborado algoritmos de diagnóstico y tratamiento, orientando cómo se debe hacer diagnóstico de infección tuberculosa latente en sus casos particulares, y cuándo y con qué tratar estos casos. Esto también es motivo de consulta habitual en las consultas de neumología-infecciosas.

Una incertidumbre que se plantea en el cribado de ITBL, es el hecho de que estas pruebas diagnósticas no nos dan información acerca de si una vez tratado el paciente…, ¿cómo podríamos diagnosticar si se ha reinfectado o no con otra cepa?, o incluso, ¿sabemos si realmente lo hemos curado de la infección con el tratamiento pautado? Es el caso de los pacientes tratados con biológicos, lo tratamos en un determinado momento, pero sigue teniendo ese factor de riesgo en el tiempo; ¿qué riesgo tiene ese paciente en los años siguientes a haberlo tratado?, ¿cuánta cobertura le hemos proporcionado a nuestro paciente?; son preguntas frecuentes en nuestra práctica diaria, que solemos timonear con nuestra balanza riesgo – beneficio. Tenemos muchos puntos de mejora en este sentido.

Es de gran importancia, si queremos erradicar la tuberculosis, evolucionar hacia herramientas claras y de fácil aplicación, que integren los diversos factores de riesgo y los métodos diagnósticos a usar, aunque no tengamos un *gold standard*, por ejemplo, usando estrategias de diagnóstico dual (PT+ IGRA/ IGRA+IGRA, …), a la espera de nuevas pruebas, como se recogen en literatura reciente, sobre todo en población con inmunosupresión farmacológica[4].

Tenemos disponible desde hace años una calculadora online de riesgo, pero con varios puntos de mejora recogidos en la literatura[5], llamada "Online TST/IGRA interpreter", disponible en www.tstin3d.com/index.html, en la que se integran variables de diagnóstico, edad, lugar y tiempo de procedencia y estado de vacunación BCG, con 15 factores de riesgo, obteniendo mediante un cálculo matemático un informe, en el que se especifican el valor predictivo positivo con respecto a ITBL, el riesgo anual de desarrollo de enfermedad tuberculosa y el riesgo de toxicidad si se usa como tratamiento la isoniacida. Con respecto a esta herramienta, de las 15 comorbilidades, 11 son de alto riesgo y ya indicarían que a estos pacientes habría que tratarlos, por lo que este sería un punto de mejora a valorar, incluyendo un abanico más amplio de patologías de riesgo. Además, la calculadora otorga a los IGRA positivos un valor predictivo positivo ≥ 98%, lo que es excesivamente alto.

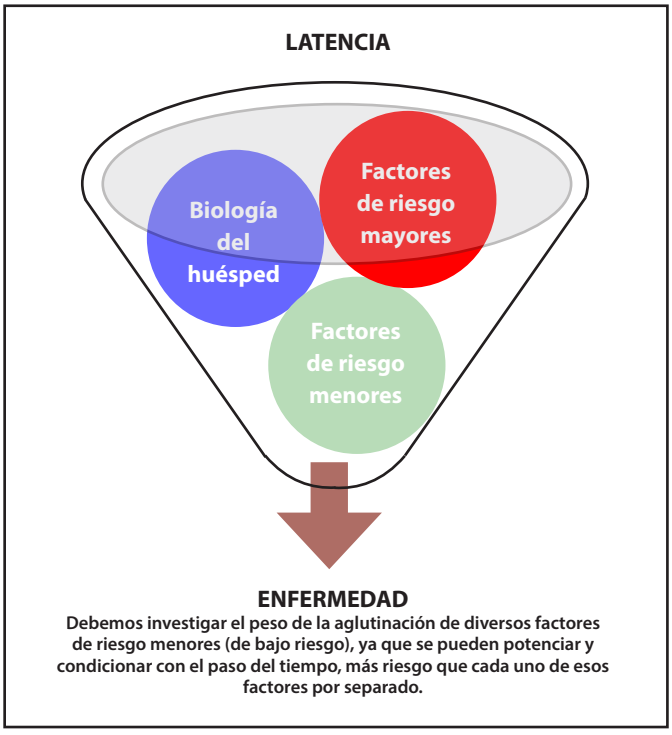
Dispondremos de nuevos métodos para el diagnóstico de ITBL, como los nuevos test cutáneos (C-TB and Diaskintest), aún no disponibles en Europa. Otras aproximaciones incluyen: el uso del PET-TC, la detección de antígenos expresados en latencia de *Mycobacterium tuberculosis* y otros marcadores aún en investigación actualmente[6], pero ninguna herramienta se acerca al ansiado *gold standard*.

En relación al amplio grupo de pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente con el uso biológicos, no solo anti-TNF, debemos reconocer cuáles realmente están implicados en las reactivaciones de la infección tuberculosa, a fin de evitar tratamientos innecesarios, como es el caso de los anti-IL-17A (secukinumab o ixekizumab) los agentes del receptor anti-IL-17 (brodalumab) que no afectan significativamente al riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Del mismo modo, el riesgo de reactivación ITBL bajo bloqueo terapéutico de la vía receptora IL-6/IL-6 (tocilizumab, siltuximab o sarilumab) parece ser menor que el observado con agentes anti-TNF-α. Sin embargo, el uso de otros como el Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano, sí parece estar relación de reactivación de ITBL[7].

En el abordaje de la infección tuberculosa latente, con la información suministrada de las pruebas diagnósticas actuales, integrada con la mejor identificación de los grupos de riesgo y teniendo en cuenta que los pacientes pueden combinar varias patologías que pudieran ser sinérgicas, podemos elegir con poco margen de error, a quién diagnosticamos y tratamos. Hay conocimiento en la literatura del impacto por separado de los llamados factores de bajo o moderado riesgo, pero en la mayoría de las guías, incluida la de la OMS, no se recomienda ni el diagnóstico ni el tratamiento, sobre todo argumentando que la gran mayoría de estos pacientes dejados a evolución natural no desarrollarán la enfermedad tuberculosa. En cambio, no se hace mención a la combinación de estos factores, denominados de bajo o moderado riesgo entre sí, presentándose a veces en un mismo paciente varios de ellos, y que sí que debería tenerse en cuenta el impacto conjunto de ellos, pero se precisa de estudios epidemiológicos futuros que lo avalen (Figura 1).

Esperemos que, en un futuro no muy lejano, podamos abordar la infección tuberculosa latente como se merece, y para ello es fundamental la integración de la investigación en todos sus ámbitos, la epidemiología, la clínica, lo social y lo político.

Figura 1. La convergencia de factores y el desarrollo de enfermedad tuberculosa.



Debemos investigar el peso de la aglutinación de diversos factores de riesgo menores (de bajo riesgo), ya que se pueden potenciar y condicionar con el paso del tiempo, más riesgo que cada uno de esos factores por separado.

Bibliografía

1. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, *et al*. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019; https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019).
2. Gwenan M Knight, C Finn McQuaid, Peter J Dodd*, Rein M G J Houben. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 903–12 Published Online July 4, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30307-X
3. Jonathon R Campbell, Nicholas Winters, Dick Menzies. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis.*BMJ*. 2020;368:m549 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m549
4. Fernández-Blázquez A, *et al*. Diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes inmunodeprimidos y/o candidatos a terapias biológicas mediante el uso combinado de dos pruebas IGRA: T-SPOT.TB/QuantiFERON TB Gold In-Tube vs. TSPOT.TB/QuantiFERON TB Gold Plus. *Arch Bronconeumol.* 2020. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.011
5. Scolarici M, Dekitani K, Chen L, SokolAnderson M, Hoft DF, Chatterjee S (2018) A scoring strategy for progression risk and rates of treatment completion in subjects with latent tuberculosis. *PLoS ONE* 13(11): e0207582. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0207582
6. Mehaffy C, Kruh-Garcia NA, Graham B, Jarlsberg LG, Willyerd CE, Borisov A, Sterling TR, Nahid P, Dobos KM. 2020. Identification of Mycobacterium tuberculosis peptides in serum extracellular vesicles from persons with latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol.* 58:e00393-20. https://doi.org/10.1128/JCM .00393-20.
7. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S21-S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.

MESA: Cribajes en poblaciones de riesgo

Moderadores: **José J. Antón.** *Experto em VIH. Centro Penitenciario de Albolote. Granada..*
Oriol Ramis. *Especialista en Salud Pública. Epirus. Barcelona.*

Experiencia del Hospital de Bellvitge

Miguel Santín
Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

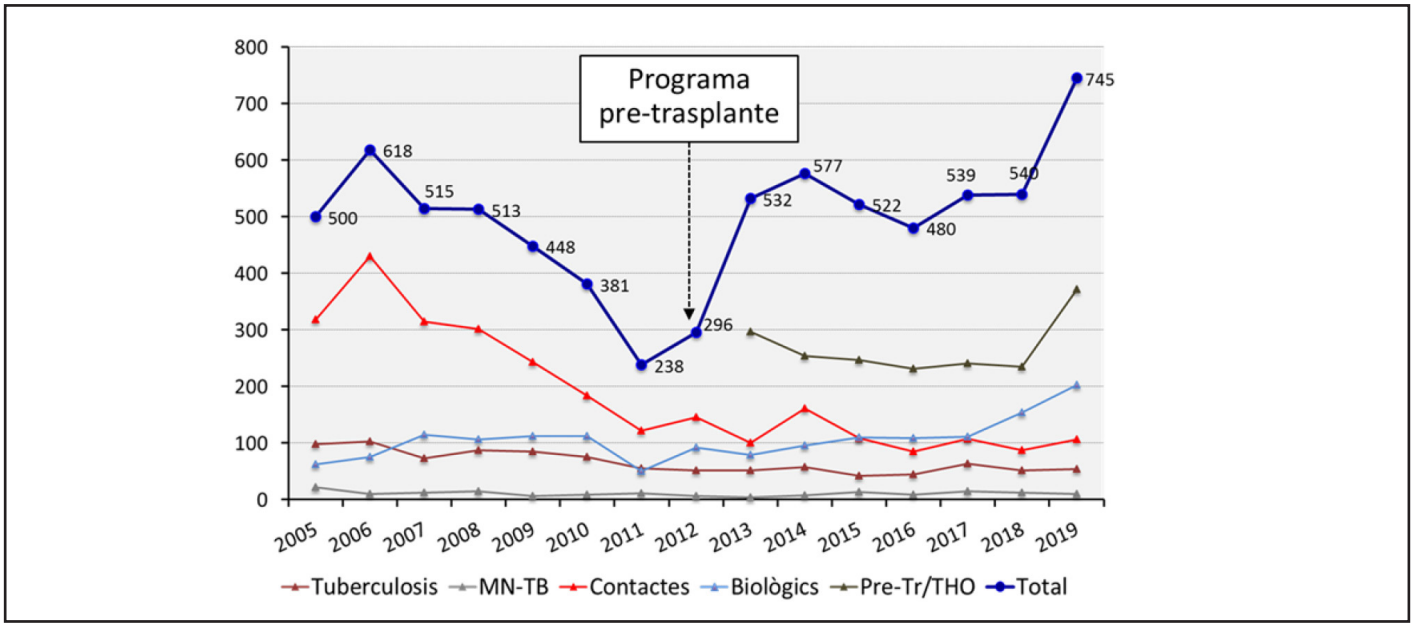
Correspondencia:
Miguel Santín
E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la detección y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL) como uno de los pilares de la estrategia global para la eliminación de la tuberculosis (TB). El tratamiento de la ITBL se considera un elemento esencial para el control de la TB en los países de baja incidencia, en los que la reactivación endógena de una infección remota constituye la principal fuente de los nuevos casos de TB[1].

La disminución significativa del pool de personas portadoras de ITBL supondría un impacto real en el control de la epidemia a nivel poblacional. Sin embargo, tal estrategia está limitada por la falta de pruebas diagnósticas con capacidad de predecir adecuadamente el desarrollo de TB activa (valores predictivos positivos de 2,8% - 3,1% para la PT y de 0,4% - 17,3% para los IGRA) o biomarcadores de reactivación de ITBL, y, en segundo lugar, la larga duración de las pautas de tratamiento.

La actividad asistencial en la Unidad de TB del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) refleja la tendencia actual de la disminución del tratamiento de TB activa y el aumento de la actividad de diagnóstico y tratamiento de la ITBL (91% de la actividad) (Figura 1). La

Figura 1. Actividad asistencial Unidad de TB del Hospital Universitario de Bellvitge (2005-2019).



Unidad de TB del HUB cuenta con programas de prevención de TB en poblaciones de riesgo, esencialmente contactos e inmunodeprimidos. Cabe destacar los programas de prevención de TB en contactos de TB pulmonar, pacientes receptores de terapias biológicas y pacientes que han de someterse a trasplante de órganos. Dichos programas se basan, en líneas generales, en la implicación directa de enfermeras de programa, las cuales tienen dedicación exclusiva a la Unidad de TB. La educación sanitaria, instauración del tratamiento, detección de toxicidad y control de adherencia, constituyen sus tareas principales.

El objetivo de la detección y tratamiento de infección TB en personas en riesgo es disminuir el desarrollo de TB activa con el menor número de tratamientos posibles. Sin embargo, ha sido práctica habitual tratar de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico mediante la utilización de prueba de la tuberculina (PT) y una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA), e incluso la PT en dos tiempos (efecto *booster*), en lugar de tratar de seleccionar mejor aquellos pacientes que realmente precisen tratamiento. Si bien tratar "cuanto más mejor" puede generar sensación de seguridad, la realidad es que no mejora los resultados, a la vez que aumenta los falsos positivos con el consiguiente aumento de tratamientos y efectos adversos y costes asociados.

Las estrategias de diagnóstico y tratamiento han ido cambiando a lo largo de las dos últimas décadas, a la luz de las nuevas evidencias publicadas en la literatura y las generadas por nuestra propia experiencia[2-5]. En la sesión se explicarán los antecedentes, la evidencia generada mediante la investigación clínica y su aplicación a la práctica clínica en la Unidad de TB del HUB.

Bibliografía

1. World Health Organization 67th World Health Assembly. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneve, World Health Organization, 2014.
2. 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:e0183258.
3. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruíz-Serrano MJ, Gijón P, Bermúdez E, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a confirmatory test for tuberculin skin test in tuberculosis contact tracing: A non-inferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66:396-403.
4. Muñoz L, Gomila A, Casas S, Castellote J, Arnan M, Rafecas A, Santin M. Immunodiagnostic Tests' Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation direct*. 2015;1: e12.
5. Muñoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martinez C, Santin M. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015;60:349-56.

Educación para la salud en el programa TB en prisión: intervención socioeducativa desde la participación

Montserrat Sánchez Roig

Enfermera. Programa TB. EAPP La Roca del Vallès 1. La Roca del Vallés. Barcelona.

Correspondencia:
Montserrat Sánchez Roig
E-mail: montserratsr@blanquerna.url.edu

En los últimos años, las sociedades europeas están experimentando importantes transformaciones sociales donde la globalización económica, el capitalismo financiero y el cambio tecnológico han modificado totalmente las coordinadas del industrialismo. Está apareciendo un contexto de profundos cambios y complejas transformaciones, que dan paso a la emergencia de nuevos riesgos sociales donde los individuos y grupos experimentan pérdidas de bienestar. Además, a lo largo de la historia las diferentes fluctuaciones de contextos de crisis financiera nos plasman escenarios que agravan estos riesgos, pues contribuye al aumento de las desigualdades, a la extensión de la precariedad y al incremento del riesgo de exclusión social de determinados sectores de la población.

Las personas tienden a desarrollar estrategias que les permitan lidiar con esta coyuntura. Se circunscribe esta situación como una en la que predominan la incertidumbre y la precariedad, y

esto necesariamente genera preguntas acerca de la vulnerabilidad de ciertos grupos sociales ante las crecientes desigualdades sociales en las sociedades europeas contemporáneas[1].

En las prisiones se trabaja con un gran número de población desfavorecida, aquella que suele ocupar los márgenes del sistema, limitando su participación y la disposición de los recursos públicos, incluidos aquellos que en teoría son accesibles para todo el mundo, como las prestaciones del sistema sanitario[2]. Así pues, algunos de los factores más relevantes de la población reclusa se dan con mayor frecuencia, incluso duplicar las cifras correspondientes a la población general, por ejemplo, el consumo de substancias psicoactivas y con conductas de consumo arriesgadas, relaciones sexuales sin protección, alimentación desequilibrada, sedentarismo, etc.

La OMS propone una perspectiva común y universal, y en el año 1996 inicia un proyecto para promover la salud en las prisiones en el amplio sentido que indica la Carta de Ottawa[3]. En el año 2005, España fue invitada a unirse a este proyecto en el que pretendía avanzar en el proceso de promoción de la salud, con el intercambio de información y buenas prácticas, elaborando recomendaciones y haciendo difusión de la experiencia acumulada a lo largo de los años. Estas recomendaciones estaban relacionadas con áreas de la salud como: salud mental, drogodependencias, sexualidad, enfermedades transmisibles y no transmisibles, nutrición y actividad física, principalmente. Estas recomendaciones no debían limitarse a la enseñanza-aprendizaje de conocimientos, sino también a incorporar el trabajo con actitudes, es decir las preferencias y tendencias personales que surgen de los valores, normas sociales y creencias de estos colectivos[2].

Además, la OMS recoge en su documento *Prisons and Health*[4] las directrices para promover la salud y el bienestar de los reclusos en la región europea, y la contribución importante para mejorar la salud pública y reducir las desigualdades en salud.

Existen diferentes motivos fundamentales por los que se debe proporcionar atención sanitaria en las prisiones. Por un lado, el compromiso de la sociedad con el valor de justicia. La población reclusa proviene de las partes de la sociedad más pobres con deficiencias en la educación y oportunidad laboral. Con su entrada en prisión, puede ser la primera vez que se le ofrezca una oportunidad para reducir la vulnerabilidad a la mala salud y el fracaso social[4].

Otro factor que justifica la necesidad de proporcionar atención sanitaria en las prisiones es la importancia de la salud pública, pues la falta de atención sanitaria en las cárceles puede amenazarla. La población reclusa contiene una elevada prevalencia de personas con graves condicionantes de salud, enfermedades transmisibles y no trasmisibles, toxicomanías y problemas de salud mental[5]. Además, en algún momento estos individuos retornarán a la comunidad, siendo portadores de nuevas enfermedades y estados de salud no tratados que pueden suponer una amenaza para la salud comunitaria[6,7]. Al ayudar a construir comunidades saludables, el servicio de salud en las cárceles puede contribuir a evitar un aumento en la carga general de enfermedad.

Todo esto pone de relieve la necesidad de que los gobiernos den un grado de prioridad a la salud en las prisiones. En primer lugar, deben cumplir con su deber de cuidado para las personas privadas de libertad. En segundo lugar, deben respetar los derechos humanos de los prisioneros, ayudar a la protección de su salud y contribuir a la salud pública en su conjunto, lo que hace una importante contribución a la reducción de las desigualdades en salud en una parte vulnerable de la población[4].

Todo el personal que trabaja en las prisiones debería tener capacitación en temas de salud para una mejor comprensión de lo que representa promocionar un entorno saludable[4,8]. La función del profesional promotor de salud en el medio penitenciario consiste en identificar y actuar sobre los determinantes de salud de la población reclusa, así como favorecer y facilitar la información, el cambio de actitudes y habilidades necesarias para que el individuo pueda elegir libremente con respecto a su salud, además de velar por la práctica activa dentro de los centros penitenciarios de la elección del recluso/a[8]. La intervención educativa en salud forma parte de un proceso integral dirigido hacia la capacitación gradual, dinámica y continuada de las personas.

La promoción de la salud debe integrar el análisis del contexto, así como centrar su trabajo fundamentalmente en la población sana incorporando el análisis de necesidades en materia de salud[9] desde el manejo de la Educación para la Salud (EpS). Ésta es una estrategia que ha experimentado importantes cambios en los últimos años, abandonando el método biomédico para adoptar un método de carácter holístico, integral y multifactorial. Se implementa una intervención social y eso implica la participación de los individuos desde la comunidad reforzado por un flujo de información bidireccional continuo, con un fuerte carácter lúdico, partiendo desde una planificación sin olvidar la evaluación del proceso. Se pretende así impregnar todo el contexto, y no reducirlo a una única intervención sanitaria, sino extenderla a cualquier espacio del centro penitenciario (escuela, módulo, polideportivo, etc), para así empoderar a las personas privadas de libertad. El empoderamiento entendido como proceso de capacitación individual y colectiva al objeto de aumentar el control sobre la salud para mejorar la información e inducir a comportamientos saludables, y principalmente, entenderlo como un proceso social, cultural, psicológico o

político. Los individuos y los grupos sociales son capaces de expresar sus necesidades, plantear sus preocupaciones, diseñar estrategias de participación en la toma de decisiones y llevar a cabo acciones políticas, sociales y culturales para hacer frente a sus necesidades[10].

Estrategias como la de la OMS de 2016 sobre la TB: Fin de la TB en 2035[11] señala un nuevo enfoque que promueve el incremento del compromiso social con colectivos de especial intervención desde el respeto de los derechos humanos y la visión de género. Los inmigrantes y los grupos de riesgo de exclusión social son altamente vulnerables a la carga de enfermedad tuberculosa, características sociodemográficas presentes en un gran número de individuos que integran la población reclusa. Esta estrategia se fundamenta en tres pilares como son la adquisición de habilidades individuales, promover un entorno saludable y la acción comunitaria, siendo un área de actuación transversal, en todos ellos, la EpS. Se dibuja la intervención desde un papel fundamental al aumento de la consciencia de la enfermedad, a la búsqueda activa de casos, a la potenciación del Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (TITL), al fomento de la adherencia y a la reducción del estigma.

Para la adquisición de habilidades individuales orientaremos la intervención socioeducativa desde un concepto de educación y salud concretos y complementarios. Es necesario reflexionar y consensuar los objetivos con las personas y grupos implicados, así como elegir los modelos de aprendizaje más congruentes con las diferentes estrategias que se utilizan durante todo el proceso. El objetivo principal es conseguir la colaboración de la población reclusa en la identificación precoz de los síntomas compatibles con la TB, así como que conozcan los conceptos básicos de la TB, mecanismos de transmisión de la enfermedad, comprender las pautas preventivas, motivar en la realización de las pruebas de *screening* y mejorar la adherencia al TITL y tratamiento de la enfermedad. Para la intervención socioeducativa en población privada de libertad se pueden implementar: métodos bidireccionales (asesoramiento en consulta y talleres de intervención en pequeños grupos); métodos unidireccionales (charlas, vídeos, mensajes radiofónicos, artículos en revistas, carteles, folletos, etc.); aprendizaje por pares o educación entre iguales.

Este último es un método eficaz en la promoción de cambios. El potencial del uso de reclusos/as como educadores efectivos *(potencial for using prisoners as effective peer educators)* es la acción de una minoría de representantes de un grupo o población, que intentan activamente informar, influir, formar, apoyar, etc. a la mayoría de ese mismo grupo o población, en un tema para el que se han capacitado[12].

Son diferentes las situaciones objeto de la intervención como es el momento de ingreso en prisión; en el momento de la lectura de la prueba de tuberculina enfocando la información según el resultado de la prueba; si se debe iniciar TITL: informar de los beneficios y riesgos del mismo, decidir si el TITL será autoadministrado o en tratamiento directamente observado (TDO) para promocionar la mejora de la adherencia; en el caso de diagnóstico de enfermedad tuberculosa explicar la enfermedad, la necesidad de aislamiento sanitario, medidas higiénicas necesarias, reforzar la importancia del cumplimiento del tratamiento y ejecutar el rastreo de los contactos intra y extrapenitenciarios; otro momento destacado es en la consulta programada de seguimiento para consolidar y completar información sanitaria destinada a la población con factores de riesgo: VIH (+), patología diabética, inmunosupresión, convertores recientes, población usuaria de droga vía parenteral, abuso de alcohol, problemas de salud mental, etc.

Este enfoque participativo, social y no directivo permite un acercamiento al mensaje, implicando al individuo como un agente activo del descubrimiento de la realidad, donde los contenidos son tan importantes como el proceso de aprendizaje y los métodos implementados, considerando la experiencia sociocultural que posee la persona[9]. La elaboración de recursos para la difusión de la prevención y control de la enfermedad tuberculosa es una forma de sensibilización previa a la intervención socioeducativa al crear una necesidad en salud no percibida habitualmente para facilitar el proceso de decisión de cambio de hábitos.

La adopción de un estilo de vida saludable en un entorno hostil y carente de las condiciones higiénicas y sanitarias adecuadas es compleja. La construcción de un entorno favorable a la salud, fomentando entre la población reclusa la sensibilización por la limpieza y el cuidado del medio, patios, celdas, instalaciones comunes es una necesidad. Los entornos cerrados como es la prisión son una oportunidad de acceso a una población que presenta desigualdades y donde pueden desarrollarse, de manera participativa, potencialidades o activos en salud. Estos activos son habilidades y competencias que permiten atravesar las dificultades de la vida mediante una serie de valores que promueven un deseo de participar y contribuir a la vida y a los objetivos colectivos[13].

Los diferentes colectivos participantes de la comunidad integran intereses, valores, necesidades y realidades muy diversos, encarando un panorama de emergencia de vulnerabilidad social donde se pronostica gran relevancia al concepto de acción comunitaria. La aplicación de esta metodología es para responder a nuevos riesgos en las sociedades en las que se agudizan las desigualdades sociales. La acción comunitaria es una estrategia que se implementa para ofrecer información sobre la TB a la

población reclusa a través de agentes de salud para ayudar a la sensibilización de sus iguales entorno a la infección o enfermedad tuberculosa.

En la actualidad, el cambio de escenario que estamos viviendo afecta de manera profunda a aspectos esenciales de la vida de las personas, donde las presiones y los retos reclaman que se detecten dinámicas significativas de innovación en las políticas públicas dirigidas a la comunidad, exigiendo un replanteamiento muy significativo de éstas[14].

Bibliografía

1. López-Roldán P, Fachelli S. Desigualdades sociales en una perspectiva comparada: Europa y América Latina. *Pap Rev Sociol.* 2019;104(2):149.
2. Merino B. Las prisiones: una nueva oportunidad para la salud. *Rev Esp Sanid Penit.* 2005;7:1-3.
3. Gatherer A, Moller L, Hayton P. The World Health Organization European health in prisons project after 10 years: Persistent barriers and achievements. *Am J Public Health.* 2005; 95(10):1696-700.
4. Enggist S, Möller L, Gauden G, Udesen C. Prisons and health. World Health Organization. Regional Office For Europe. 2014.
5. Coll Cámara AB. El fenomen de la infermeria penitenciària. Una proposta formativa (Tesis doctoral) [Internet]. Universitat Ramon Llull; 2014 [citado 2020 sept 1]. Disponible en: http://www.tdx.cat/handle/10803/146138
6. Batalla J. Vacunaciones en el medio penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit.* 2012;14:78-9.
7. Sequera V, Bayas J. Vacunación en población encarcelada. Una revisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2012;14:99-105.
8. Paredes-Carbonell JJ. Promoción de la salud en el medio penitenciario. En: *Promoción de la salud y cambio social.* Barcelona: Masson; 2001.
9. Palmar Santos A. *Métodos educativos en salud.* Barcelona: Elsevier España; 2014.
10. Saavedra Macías F, Bascón Díaz M, Arias Sánchez S, Español A. La competencia cultural como dimensión de identidad profesional: Un estudio cualitativo en profesionales de la salud y profesores de primaria. Psicoperspectivas [Internet]. 2016 [citado 2020 sept 11];15(2):16-28. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-69242016000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. World Health Organization. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/
12. Ministerio de Interior/Ministerio Sanidad y Consumo. Guía de en salud en el mediación penitenciario medio educación. Educación para la salud, reducción de daños y apoyo entre iguales en el medio penitenciario. (s.f)
13. Hernán García M, Morgan A, Mena A. Formación en salutogénesis y activos para la salud [Internet]. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada; 2013. Disponible en: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Formación+en+salutogénesis+y+activos+para+la+salud#0
14. Subirats J. Les polítiques urbanes en el canvi d'època. Evolució del marc polític i social a les útlimes dècades. *Quad PDU Metropolità* 01. 2013;1-18.

Conferencia de clausura

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

Tuberculosis and painting

Víctor Asensi

Infectious Diseases-HIV Unit. Internal Medicine. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo University, Oviedo, Spain

Correspondencia:
Víctor Asensi
E-mail: vasensia@gmail.com

Tuberculosis is closely related to Art, especially to Painting and Literature. The XIX century brought the industrialization to the main European cities. Peasants moved to the cities looking for a safer salary although their life and work conditions became very poor there. Overcrowded one-room apartments and unsafe working places with poor ventilation contributed to spread tuberculosis among factory workers and miners, among their families and then to the general population. The XIX century was the Romantic Age, a period in which a great number of artists and writers developed their talent and left us a great number of Art and Literature masterpieces. Many artists contracted tuberculosis in the XIX century. At that time it was wrongly thought that tuberculosis and genius were linked. The effect of tuberculosis on the creative, inspirational process of painting was subject to open discussion. It was speculated that the low-grade fever induced by tuberculosis might increase perception, and accentuate the insight of the painter. On the other hand the social stigma of tuberculosis made the artist self-dependent having to exploit inner resources because he could not expect help from outside. Finally the prospect of an assumed but feared premature death added urgency to the act of painting. It was a true career to produce a final masterpiece before death would kill the sick painter.

Tuberculosis influenced the choice of artistic medium due to the disability it produced in the artist. Amedeo Modigliani (1884-1920), Italian artist, switched sculpting, that required more physical strength, produced dust and increased his respiratory symptoms to healthier painting. Tuberculosis might also influence the creativity and output of the painter for the reasons described above, mostly an increased insight and self-reliant. But tuberculosis might also be the subject of painting, nothing strange considering the sinister influence of this sickness, then a deadly infection in him, his family and friends. Edward Munch (1863-1944), Norwegian painter, lost his mother and his loved sister Sophia to tuberculosis. So it was natural for him to represent scenes of sickness and death in his paintings, pieces with accentuated and sinister characteristics favored by his mental disease.

During the first half of the XIX century there was a romantic view of the disease, particularly among intellectuals and artists. Tuberculosis gave an aura of exceptionality to the sufferer that kept him separated from the average social standards. It was thought that "Tuberculosis was a disease given by the gods". A similar thought had occurred with epilepsy in the past. If the tuberculosis sufferer was a consecrated artist or writer (Eugene Delacroix and Theodore Gericault in painting, Frederic Chopin in music, the Bronte sisters, Jane Austen or Robert Louis Stevenson in writing), this exceptionality and social distinction was even more evident.

From the second half of the XIX century the social view of tuberculosis changed to worse. Tuberculosis was no more a divine disease but an infectious and contagious disease, many times associated with poverty, with doubtful moral behavior and addictions-prone personality in the sufferer. This social stigma led the artist to avoid medical treatment and increase his addictions tendency mostly to alcohol but also to other toxics. The most illustrative case of this stigmatization by tuberculosis was again Modigliani. He rejected the image of a sick artist, refused the tuberculosis treatment that might be offered at that time,

terrified by the consequences of being pointed out as having tuberculosis. Instead he engaged heavily in alcohol, haschisch, opium and other drugs wrongly thinking to increase his energy and artistic inspiration with these toxics. These drugs changed his character to a violent and irritable person, increased his isolation and poverty and accelerated his decline and early death.

At the same time than Modigliani and also in Paris, Juan Gris (1887-1927), Spanish painter and one of the founders of the cubist movement, enjoyed a more peaceful although equally short life than Modigliani, dying young also victim to tuberculosis. Maria Blanchard (1881-1932), also from Spain, continued the cubist impulse of Juan Gris in Paris dying after a lifelong battle against tuberculosis.

Ferdinand Hodler (1853-1918), a Swiss painter residing in Paris was also marked by tuberculosis that killed not only his parents, brothers and sisters but also his own son. A series of paintings by Hodler of his French model and mistress Valentine Godé-Rodel, at her deathbed is one of the more terrifying pieces on death painted in the history of Art. Interestingly, Gode-Darel died of cancer and not by tuberculosis.

As we have seen above the relationship of tuberculosis and painting is very close not only due to the frequency of tuberculosis among XIX and first quarter of the XX century painters but also because tuberculosis was directly or indirectly the subject of many of their works, some of them masterpieces of the history of Art as several paintings from Munch.

References

- Smith EL. *Lives of the great 20th century artists*. London: Weinfeld and Nicholson, 1986.
- Hawkins AH. *Pathography: patients narratives of illness*. W.J.M. 1999;171:127-9.
- Stirling G. Tuberculosis and the 19th and 20th Century painters. *Proc R.Coll. Physicians Edin*. 1997;27:221-6.
- Perciaccante A, Coralli A, Appenzeller O. Amedeo Modigliani and his "great secret": a brief history of medical and social aspects of tuberculosis in the nineteenth and early twentieth century. *Le Infezione in Medicina*. 2018;3:280-2.
- Malpas J. Art and illness: the life and work of Edvard Munch 1863-1944. *Trans Med Soc London*. 2006-2007;123:15-24.

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a redaccion@esmon.es acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.
Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Editoriales

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

Originales

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

Revisiones

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

Comunicaciones

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

Casos clínicos

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

Cartas al Director

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

Revisiones históricas

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

Personajes históricos

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

Información

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

Presentación de manuscritos

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

Primera página

Debe contener:

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

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

Texto

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

Originales

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

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

Libros y otras monografías

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

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

Cesión de derechos de explotación

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

Organizado por

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

uitb
Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona

Entidades participantes

CSB Consorci Sanitari de Barcelona

ASPB Agència de Salut Pública

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

GeSIDA Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

ciberesp
Centro de Investigación Biomédica en Red
Epidemiología y Salud Pública

SESP
Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria

seimc
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
AP

Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya

Entidades patrocinadoras

Cepheid
A better way.

DiaSorin

LETI

QIAGEN

Serveis Clínics

LIGHTDIS
Light Disinfection Systems

MANREMYC

Otsuka
Otsuka Novel Products GmbH

vircell
MICROBIOLOGISTS

SANDOZ A Novartis Division