

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 20 NÚMERO 3 / 2021 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Impact of COVID-19 on tuberculosis: Turning challenges into opportunities

Zoran Stojanovic, Cristina Prat-Aymerich

Originales

Prevalence of infection in prisoners recently vaccinated with a single dose of adenovirus vector ChAdOx1 and in non-vaccinated prisoners during a COVID-19 outbreak

Andrés Marco, Núria Teixidó, Rafael A. Guerrero, Lidia Puig, Xenia Rué, Alba Cobo, Isabel Barnés, Elisabet Turu

Tuberculosis en México en tiempos de COVID-19: algunas reflexiones

Héctor Javier Sánchez Pérez, Daniel Bernal, Omar Torres, Alberto Colorado

Original breve

Tuberculosis y género: cuando la diferencia comporta desigualdad

Jaime E. Ollé Goig, Jaume Canela-Soler, Israel Molina Pinargote, Xavier Casas García

Comunicación

Viajeros y enfermedades infecciosas: un problema bidireccional

Joaquim Ruiz

In memoriam

In memoriam Dra. M^a Antonia Sambeat Domenech

Mercè Gurguí Ferrer

XXV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de Ponencias

MESA: Impacto de la COVID-19 en la TB

MESA: SIDA 40 años: mirando al futuro

MESA: Nuevos tratamientos y nuevas pautas

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

MESA: One Health

MESA: Diagnóstico

MESA: Investigaciones en TB

MESA: Dificultades e innovaciones en el control de la TB durante la pandemia

Conferencia de Clausura

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

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

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

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

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*

Luis Anibarro. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José Antonio Caminero. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Badalona*

Jordi Casabona. *Badalona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

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

Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Josep Maria Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Lleida*

Jordi Gómez i Prat. *Barcelona*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*

Constanza Jacques. *Barcelona*

Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*

Daniel López-Codina. *Castelldefels*

Joaquín López-Contreras. *Barcelona*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*

Yolanda Meije. *Barcelona*

Josep Maria Miró. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

Antoni Noguera. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasència. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *L'Hospitalet de Llobregat*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Cristina Prat. *Utrecht (Holanda)*

Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*

Clara Prats. *Castelldefels*

Federico Pulido. *Madrid*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*

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

Antoni Soriano. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*

Lluís Valerio. *Barcelona*

Martí Vall. *Badalona*

Xavier Vallès. *Barcelona*

SUMARIO

Editorial

Impact of COVID-19 on tuberculosis: Turning challenges into opportunities
Impacto de COVID-19 en tuberculosis: convertir los desafíos en oportunidades

Zoran Stojanovic, Cristina Prat-Aymerich..... 151

Originales

Prevalence of infection in prisoners recently vaccinated with a single dose of adenovirus vector ChAdOx1 and in non-vaccinated prisoners during a COVID-19 outbreak
Prevalencia de infección en presos vacunados recientemente con una sola dosis de "adenovirus vector ChAdOx1" y en no vacunados en un brote de COVID-19 en una prisión

Andrés Marco, Núria Teixidó, Rafael A. Guerrero, Lidia Puig, Xenia Rué, Alba Cobo, Isabel Barnés, Elisabet Turu 155

Tuberculosis en México en tiempos de COVID-19: algunas reflexiones
Tuberculosis in Mexico in times of COVID-19: some reflections

Héctor Javier Sánchez Pérez, Daniel Bernal, Omar Torres, Alberto Colorado..... 160

Original breve

Tuberculosis y género: cuando la diferencia comporta desigualdad
Tuberculosis and gender: when difference promotes inequality

Jaime E. Ollé Goig, Jaume Canela-Soler, Israel Molina Pinargote, Xavier Casas García 166

Comunicaciones

Viajeros y enfermedades infecciosas: un problema bidireccional
Travelers and infectious diseases: a bidirectional problem

Joaquim Ruiz 171

In memoriam

In memoriam Dra. M^a Antonia Sambeat Domenech

Mercè Gurguí Ferrer 174

XXV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations 176

PROGRAMA 177

Mesa: Impacto de la COVID-19 en la TB

En la clínica

M. Luiza de Souza 179

Impacto de la COVID-19 en un Laboratorio de Referencia de Tuberculosis y Micobacteriosis

Fernando Alcaide, M. Clara Moretó..... 181

Impacto de la pandemia por COVID-19 en el manejo de tuberculosis en España	
M. Luisa Aznar	183
Impacto de la COVID19 en el programa de tuberculosis de Barcelona	
Joan-Pau Millet, Raquel Prieto, Pere Simón.....	184
Mesa: SIDA 40 años: mirando al futuro	
Prevención del VIH y otras ITS en 40 años. ¿Qué hay de nuevo?	
M. Jesús Barberá	187
Infecciones oportunistas en estos 40 años: Tuberculosis, <i>Pneumocystis</i>	
María Velasco	189
La atención al paciente VIH	
Maria Luisa Montes Ramírez	190
Mesa: Nuevos tratamientos y nuevas pautas	
Historia y estado actual del tratamiento de la TB	
José A. Caminero.....	193
Revisión sistemática y metaanálisis sobre dosis altas de rifampicina para el tratamiento de la TB	
Juan Espinosa Pereiro.....	196
Rifapentine for LTBI and active tuberculosis disease	
Susan E. Dorman	197
Nuevos retos en tuberculosis resistente. Experiencia en Serveis Clínic	
Xavier Casas	200
Mesa: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID	
Brote de tuberculosis en una residencia institucionalizada de personas con discapacidades intelectuales a partir de “un caso índice” con derrame pleural tuberculoso. Resultados a los 6 meses	
Luis Borderías, María Casas, I. Garrapiz, A. Castillón.....	202
Aprendizajes derivados de la integración de la epidemiología molecular y la genómica	
Miguel Martínez Lirola, Darío García de Viedma.....	205
End TB: managing TB during the SARS-CoV2 pandemy	
Jean-Pierre Zellweger.....	207
Mesa: One Health	
Prestando atención a la interacción humano-animal-entorno	
Júlia Vergara-Alert.....	209
TB en la fauna silvestre bajo la perspectiva One Health	
Christian Gortázar	209

Un caso de tuberculosis zoonótica poliresistente

Bernat Pérez de Val, Beatriz Romero, María Teresa Tórtola, Laura Herrera León, Pilar Pozo, Irene Mercader, José Luís Sáez, Mariano Domingo, Enric Vidal 211

Brote de tuberculosis bovina en una comarca de Cantabria (2021)

Aniceto Blasco, Ismael Esparza 213

Mesa: Diagnóstico

Valor del ADA para el diagnóstico de la tuberculosis pleural en escenarios de baja prevalencia: aplicación del machine learning

Alberto García-Zamalloa, Rafael Arnay, Iván Castilla-Rodríguez, Urko Aguirre, Jorge Taboada, Arantzazu Arrospide, Nekane Mugika, Iñaki Salegi, Begoña Basauri, Gustavo Cilla, Diego Vicente, Marta Alonso, Borja Aguinagalde, Emilio Pérez-Trallero 215

Evaluación del Xpert MTB/XDR para la detección de resistencias a isoniácida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea en un área de baja incidencia

M. Teresa Tórtola 219

¿Tuberculosis diseminada en aumento? el caso del servicio de enfermedades infecciosas del HUGTIP

Sílvia Roure, Cristina Vilaplana 220

TB screening in prisons with an electronic nose device

Cecile Magis-Escurra 222

Mesa: Investigaciones en TB

Diseño de un algoritmo de estadiaje de la tuberculosis activa para mejorar el manejo de pacientes a nivel asistencial (proyecto STAGE-TB). Datos preliminares

Arantxa Romero-Tamarit, María Munar, Kaori Levy da Fonseca, Lilibeth Arias, Nino Gogichadze, Zoran Stojanovic, Sílvia Roure, Adrián Antuori, Pere-Joan Cardona, Antoni Noguera-Julian, Antoni Soriano-Arandes, Andrea Martín, Maria Espiau, Teresa Tortola, Maria Luiza de Souza-Galvão, M^a Ángeles Jiménez, Israel Molina, Xavier Casas, Núria López, Marisol Domínguez-Álvarez, Adrián Sánchez-Montalvá, Joan Pau Millet, Cristina Vilaplana 224

RML-TB: Ensayo clínico con dosis altas de rifampicina, dosis

Adrián Sánchez Montalvá 226

Estudio de fase IIb para explorar la eficacia y seguridad de la administración concomitante de RUTI[®] con el tratamiento estándar en pacientes con TB pulmonar (CONSTAN)

Mercè Amat, Pablo Soldevilla, Anna Buisan, Sergi Saladrigas, Kaori Levy Fonseca, Lilibeth Arias, Alexandra Jiménez-Melsió, Pere-Joan Cardona, Cristina Vilaplana 227

Mesa: Dificultades e innovaciones en el control de la TB durante la pandemia

Experiencia con el TDO para tratar la tuberculosis mediante vídeo

M. Carmen Ruiz, Miriam Montoro, Xavier Casas, Joan Pau Millet 229

Interacción *Mycobacterium tuberculosis*-SARSCoV-2

Jesús Rodríguez González 231

Conferencia de clausura

Paralelismo y lecciones mutuas entre TB y COVID-19

Kenneth Castro 233

Normas de publicación 236

Impact of COVID-19 on tuberculosis: Turning challenges into opportunities

Impacto de COVID-19 en tuberculosis: convertir los desafíos en oportunidades

Zoran Stojanovic^{1,2}, Cristina Prat-Aymerich^{1,2,3}

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Servei de Pneumologia, Servei de Microbiologia), Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²CIBER Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.

Impact of COVID on tuberculosis control

The COVID-19 pandemic is having a devastating effect in lives and economies worldwide. It has disrupted the continuity of essential services, partly because of overwhelmed healthcare systems but also because of interventions that promote social distancing. The most common cause of death from a single infectious pathogen already for years is, however, tuberculosis (TB). Although global TB control efforts were not on track even before the advent of the pandemic, diagnostic, prevention and treatment strategies have been further impacted^{1,2}. In 2020, the COVID-19 apparently dislodged TB from the top infectious disease cause of mortality. However, according to the World Health Organization (WHO) report 2021, a reduced access to TB diagnosis and treatment has resulted in an increase in TB deaths. Best estimates for 2020 are 1.3 million TB deaths among HIV-negative people (up from 1.2 million in 2019) and an additional 214 000 among HIV-positive people (up from 209 000 in 2019), with the combined total back to the level of 2017². Deaths due to TB over 5 years could increase by up to 20% compared with if there was no COVID-19². At the same time, there are parallels and lessons learned that should contribute to minimize negative effects³. The disparity in the burden of TB in different countries and differences in the health system structure or the research resources affect differently but are becoming global.

The SARS-CoV-2 is unquestionably a one health disease and has highlighted the concept of syndemics: a synergistic effect

of the pandemic by overlapping with endemic diseases, both non communicable and neglected diseases and contextual determinants of health such as seasonal diseases, cultural and socio-economic factors and climate and environment⁴. TB policies need to be aligned with addressing these factors, close the gaps in diagnosis, treatment and prevention and optimize evidence-based interventions^{3,5}. In our setting (Catalonia, Spain) in 2019, before the first COVID wave, TB incidence was reported as 14.1 cases per 100,000 inhabitants, being 5 times higher in newcomers than in native population. After the COVID outbreak the TB surveillance, prevention and control have been affected, as already highlighted by the public health reports and analyzed during the recent international TB meeting. In one survey around Spain, 70% of TB Units reported changes in the TB team usual operation⁶. In many occasions the staff normally dedicated to different aspects of TB control (eg. epidemiologists, microbiologists, pneumologists, infectious diseases specialists, nurses etc.) and also the infrastructure they used, were assigned to fight against the pandemic, decreasing the level of TB healthcare attention. During the upcoming winter season, despite vaccination achievements, the potential sixth wave may arrive together with seasonal influenza and additional consequences are still unknown.

About the changes we were facing

In high-income settings, during the last two decades some epidemiological changes have impacted in TB control. The influence of non-communicable diseases such as diabetes or smoking are well known, but we are also facing a population

ageing as a new risk factor⁷. Due to higher life expectancy and lower rates of child birth, our population is getting older and therefore is more susceptible to new infections and reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). In the context of lower incidence, clinical suspicion gets also lower and leads to under-diagnosing, particularly in elderly people with comorbidities that justify the symptoms. Economical crisis arising within the pandemic, may affect some populations vulnerable to TB, an eminently social disease. We live in a connected world where people travel for several reasons, but at the same time we are witnessing changes in migration routes due to socio-economic conditions, globalization, armed conflicts, climate change and availability of resources⁸.

Regarding immunosuppression as a risk factor, a clear recent change was the reduction on the TB/HIV co-infections in the European region as effect of the wide use of HAART (highly active antiretroviral therapy). However, European Center Disease Control (ECDC) warned about an increase in the number of TB/HIV co-infections during the period from 2007 to 2016 and trends need to be carefully analysed and followed-up. On the other hand, novel risk groups are appearing because, for example, the increased use of immunosuppressive therapies including biological response modifiers for a wide range of medical conditions. Biological therapies targeting TNF- α , but also other cytokines and even cell subsets have become essential for the treatment of several immune-mediated diseases and have affected the risk of TB reactivation in patients with LTBI. Patients who are candidates for this therapy, already at risk because of comorbidities and additional therapies, need to be properly screened for LTBI and, when confirmed, properly assessed for the indication of treatment. Effects of individual therapies have been reviewed elsewhere⁹.

In addition, during the COVID pandemic, several immunomodulators were introduced (including corticosteroids and anti IL6 but also some others) in order to control the pathological immune response to the virus. The use of these drugs has the potential risk of facilitating the emergence of other illnesses. Epidemiological data for the impact of steroid therapy on LTBI cases, particularly in reactivating to symptomatic TB, is lacking¹⁰.

Finally, TB related complications (acute, subacute or chronic) are well studied and are attributable, despite successful cure, to structural damage (anatomic alterations at disease sites) or vascular compromise caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Examples include mycetomas and the emergence of environmental mycobacteria developing within residual TB cavities, impaired pulmonary function, or focal neurologic deficits from tuberculomas¹¹. Similarly, the acute multi-organic complications of COVID-19 are relatively well documented being the acute

respiratory distress syndrome (ARDS) one of the major ones, followed by the acute venous thromboembolism. The potential long-term implications of these manifestations remain to be better understood, although it is certain that affects different organ systems (eg. respiratory, nervous, cardiovascular) and survivors may have risks for all-cause mortality^{12,13}.

Within the last two decades, several technological advances in diagnostic methods have become available on the different stages of disease: i) Regarding LTBI, appearance of interferon gamma release assays (IGRA) clearly improved screening, although there is a lack of consensus of cost-effectiveness from global perspective. The IGRA are more accurate in *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccinated population, require a single visit, and results are easily retrieved electronically. On the other the tuberculin skin test (TST) has a lower price and logistical advantages under certain conditions, such as testing large groups in a field setting. The pool of latently infected has been re-estimated but the targeted TB preventive therapy needs refining. Improved approaches are under investigation. LTBI testing and treatment is of great importance in prevention of TB and as reflected in recent guidelines for both drug sensitive and MDR/XDR TB¹⁴. ii) Regarding the diagnosis of the disease, targeted molecular methods or mass spectrometry have reached the clinical labs. Simultaneously, Next Generation Sequencing (NGS) is rapidly gaining interest as an affordable all-in-one diagnostic solution that allows for individualised treatment and in the future could even substitute phenotypical testing and iii) advances in radiology and interventional pulmonology (e.g endobronchial ultrasonography) are providing new tools for advanced diagnosis and follow up. However, despite advances in big data management, underreporting, suboptimal disease surveillance and insufficient patient information is still present, together with a fear of stigma and discrimination.

Opportunities

In the context of the already suboptimal TB control, socio-economical crisis linked to the pandemic may appear as a devastating scenario but there is a chance to turn challenges into opportunities. Reflections on the TB report 2020¹ highlighted the major advances in the development of new oral regimens both for MDRTB and for preventive therapy. In the meantime, unprecedented milestones have been achieved during the pandemic by improving and applying latest technologies in key aspects such as epidemiology, contact tracing, diagnostics and vaccine development. Several authors have underlined how overlap and commonalities for surveillance, screening, diagnosis, and

management should be exploited¹⁵. We have summarized the opportunities as follows:

Opportunity 1: The social and political awareness and the public health importance of transmissible diseases and in particular the role of air dropped transmission is unprecedented. Non pharmaceutical interventions such as social distancing or the use of masks, have reached every level of the community and contributes to reduce the usually associated stigma. On the other hand, TB contact tracing by concentric center approach is almost ancestral, but we have also faced a digital transformation and everyone got familiar with household and non-household contact tracing and clinical epidemiology. Parallels, lessons and resources from existing public health programs identify the value of contact identification and evaluation³. Newly trained personnel and resources can be reallocated once the COVID incidence decreases as well as for treatment follow up.

Opportunity 2: Interdisciplinary technological impulse. There are at least two players in the infectious disease, the host (human or animal) and the pathogen, and this interaction is a dynamic phenomenon. Recent advances have allowed the identification of both human and pathogen genomic features that may influence the course of diseases. The progress on the tracing of variants of concern (including full genome accessible databases, and bio-banking regulations) may allow the technologies to reach faster the bedside for other pathogens. When the usual pathogens come back to circulation, differential diagnosis must be clearly addressed. The value of rapid and accurate diagnostics has never been so well known by the general public and the unprecedented development of diagnostic tests can also be translated to TB. The objectives for TB control need from: i) early diagnosis of active cases to improve prognosis and prevent transmission, and ii) early diagnosis of LTBI cases that are at risk of progression. These objectives require from interdisciplinary communication clinical-radiology-microbiology-pathology-epidemiology-farmacology but also basic and traslational research.

Opportunity 3: Vaccine development together with deeper study of the immune response was unprecedented and necessary in the context of urgent response to the pandemic. It is also urgent to focus efforts on TB vaccines pipeline¹⁶, where we are still using a hundred years old vaccine. Awareness has been reached on how necessary are the well designed clinical trials to ensure robust conclusions and the need of global leadership and coordination at the administrative, regulatory and logistical levels. Some steps are in progress within national and international settings. On the other hand, more than 20 trials evaluate efficacy of BCG vaccine in COVID-19 with the premise of the described beneficial non-specific (heterologous) effects in immune system¹⁷. In absen-

ce of evidence WHO did not recommend BCG vaccination outside the clinical trials and the COVID specific vaccines appeared soon after. However, because of the trials we will have the opportunity to further learn on the mistery of the BCG response, now also in adult population and low TB incidence settings.

Opportunity 4: Handle the long-term effects. TB involves in some cases severe lung damage and long term functional disability. The focus on the long term effects of COVID recently raised may allow the setting up of a better structured follow up of lung sequelae.

Opportunity 5: The one health perspective has become more evident. Despite the fact that the world became global, there are contextual determinants that seem to contribute to poorer health and accumulating social disadvantages and global health inequities need to be addressed. Syndemic- informed approaches can lead to impactful multilevel prevention strategies⁴.

Opportunity 6: Although we may have fallen into an infodemic, defined as too much information including false or misleading information in digital and physical environments during a disease outbreak, we have incurred into a digital transformation of health that needs to be wisely used and with critical spirit on the communication channels.

In summary, the pandemic brought back to the forefront the need for an integrated approach for handling infectious diseases and contextual determinants of health. It is mandatory to align this momentum with the fight against TB. It is unlikely that a single strategy/package will be effective for all situations, but some common approaches and engagement of local leaders, community and civil society, private and public partnership could guide policy-making.

Acknowledgements

We wish to thank Juan Ruiz Manzano and Jorge Abad Capa for a critical review of the manuscript and thoughtful recommendations.

References

1. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklilu E, Fatima R, Mwaba P, *et al*. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2021.
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
3. Hopewell PC, Reichman LB, Castro KG. Parallels and Mutual Lessons in Tuberculosis and COVID-19 Transmission, Prevention, and Control. *Emerging infectious diseases*. 2021;27(3):681-6.

4. Fronteira I, Sidat M, Magalhaes JP, de Barros FPC, Delgado AP, Correia T, et al. The SARS-CoV-2 pandemic: A syndemic perspective. *One health*. 2021;12:100228.
5. Comella-Del-Barrio P, De Souza-Galvao ML, Prat-Aymerich C, Dominguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *Archivos de bronconeumologia*. 2021;57 Suppl 2:5-6.
6. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jove N, Sanchez Martinez F, Perez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;108:300-5.
7. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC infectious diseases*. 2016;16:119.
8. Boyd AT, Cookson ST. TB control in humanitarian emergencies: Lessons from the Syria displacement crisis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019;14:31-5.
9. Lacoma A, Mateo L, Blanco I, Mendez MJ, Rodrigo C, Latorre I, et al. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1013.
10. Gopalaswamy R, Subbian S. Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(7).
11. Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(5):403-10.
12. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in public health*. 2020;8:383.
13. Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, MacGregor-Skinner G, Sotgiu G, Alffenaar J-W, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *The European respiratory journal*. 2020;56(4):2001727.
14. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *International journal of infectious diseases. IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;92S:S15-S25.
15. Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, Maeurer M, Zumla A, Kapata N, et al. COVID-19 and tuberculosis-threats and opportunities. *The international journal of tuberculosis and lung disease. The official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(8):757-60.
16. Martin C, Aguilo N, Marinova D, Gonzalo-Asensio J. Update on TB Vaccine Pipeline. *Applied Sciences*. 2020;10(7):2632.
17. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin. *The Lancet Infectious diseases*. 2021.

Prevalence of infection in prisoners recently vaccinated with a single dose of adenovirus vector ChAdOx1 and in non-vaccinated prisoners during a COVID-19 outbreak

Andrés Marco^{1,2}, Núria Teixidó³, Rafael A. Guerrero¹, Lidia Puig³, Xenia Rué³, Alba Cobo³, Isabel Barnés¹, Elisabet Turu¹

¹Prison Health Program, Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain. ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain. ³Primary Penitentiary Care Team, Sant Esteve Sesrovires, Barcelona, Spain.

Summary

Introduction: To determine the prevalence of infection in prisoners recently administered a single dose of Adenovirus vector ChAdOx1 (AVChOx1) and in non-vaccinated prisoners during an outbreak of SARS-CoV-2.

Methods: Observational study carried out at Brians-1 Prison, Barcelona. After detecting a case of infection, rt-PCR was administered to all prisoners (some of whom had been vaccinated 21-23 days previously with a dose of AVChOx1) and to staff. The infection rate in the partially vaccinated and unvaccinated populations was calculated. The number of cases that could have been prevented if all inmates had been partially vaccinated was also estimated.

Results: One hundred and eighty-four asymptomatic prisoners (50.3% partially vaccinated) and 33 staff were screened. Forty-eight (25.9%) infections by the SCV-B.1.17 variant were recorded in prisoners and none in staff. Infection rates were higher in younger prisoners, immigrants, and those admitted ≥ 7 days previously. In all, 22.6% of vaccinated subjects were infected vs. 29.3% of unvaccinated ($p = 0.15$). Vaccine effectiveness was 23%. Only 6.2 cases would have been prevented by vaccinating the unvaccinated individuals. At seven days, the rt-PCR was negative in 66.6% of vaccinated subjects vs. 25% of unvaccinated ($p = 0.02$).

Discussion: In a prison outbreak, a dose of AVChAdOx1 administered 21-23 days earlier did not significantly prevent the occurrence of infections, but did reduce the duration of rt-PCR positivity. Maintaining post-vaccination preventive measures is essential.

Key words:

COVID-19. Infectious disease.
Outbreak. Vaccination. Prisons.
Public health.

Prevalencia de infección en presos vacunados recientemente con una sola dosis de "adenovirus vector ChAdOx1" y en no vacunados en un brote de COVID-19 en una prisión

Resumen

Introducción: Determinar la prevalencia de infección en presos recientemente vacunados con una sola dosis de "Adenovirus vector ChAdOx1" (AVChOx1) y en no vacunados en un brote de SARS-CoV-2 detectado en una prisión.

Métodos: Estudio observacional realizado en la Prisión de Brians-1, Barcelona. Tras detectar un caso de infección, se estudió mediante rt-PCR a todos los presos (algunos vacunados 21-23 días antes con una dosis de AVChOx1). Se calculó la tasa de infección en la población parcialmente vacunada y en la no vacunada y se estimó el número de casos que hubieran podido evitarse si todos hubieran estado parcialmente vacunados.

Resultados: Se examinaron ciento ochenta y cuatro presos asintomáticos (50,3% parcialmente vacunados). Hubo 48 (25,9%) infecciones por la variante SCV-B.1.17. Las tasas de infección fueron más altas en los más jóvenes, en los inmigrantes y en los ingresados hacía ≥ 7 días. El 22,6% de los vacunados con 1 dosis se infectaron frente al 29,3% de no vacunados ($p = 0.15$). Sólo 6, casos en no vacunados se hubieran prevenido con una dosis de vacuna administrada 21-23 días antes. A los siete días, la rt-PCR fue negativa en el 66,6% de los parcialmente vacunados frente al 25% de los no vacunados ($p = 0,02$).

Discusión: En un brote en prisión, una dosis de AVChAdOx1 administrada 21-23 días antes no previno significativamente la aparición de infecciones, pero redujo la duración de la positividad de rt-PCR. Mantener las medidas de prevención posvacunación es fundamental.

Palabras clave:

COVID-19. Infección. Brote.
Vacunación. Prisiones.
Salud pública.

Introduction

In prisons, interpersonal contact and the high density of occupation have favored the transmission of SARS-CoV-2. In fact, only 27 days after the first case detected in a Catalan prison, the first outbreak occurred, affecting 40 inmates, two health workers, and four prison guards¹.

Many guides have been published by national and international agencies regarding the management and control of SARS-CoV-2 infection in prisons. In general, they coincide in terms of the measures and procedures to be used. However, control will only be fully effective when there is high vaccination coverage (this is the case outside prison as well).

The Vaccination Strategy against Covid-19 in Spain² made the following recommendations: a) to group and simplify vaccination activities in the prison population; b) to start vaccination as soon as possible, coinciding at least with prioritization group 8 determined by the Expert Committee; and c) to use the vaccine that was best suited to the characteristics of the population of each center². In Catalonia, the vaccination of prison inmates began in February 2021, starting with the most vulnerable groups, who were administered the Pfizer BioNTech vaccine. Subsequently, the recommendations of the COVID-19 Vaccination Technical Working Group were followed. By May 2021, 72.6% of the prison population had received at least one dose of an anti-COVID-19³ vaccine³.

The aims of the present study are to describe an outbreak of SARS-CoV-2 detected in a prison, to assess the infection rate observed in partially vaccinated and unvaccinated prisoners, and to estimate the number of cases that could have been avoided if all individuals had received a dose of the adenovirus vector ChAdOx1 (AVChAdOx1) vaccine administered 21-23 days previously.

Material and methods

Observational study of inmates in module 2 (M2) of Brians-1 Prison, Barcelona. Can Brians-1 is a mixed prison, housing both prisoners in custody awaiting trial and convicted inmates, in separate areas. The prison, which has a modular design, has a built area of 61,562 sq.m., with 652 double-occupancy cells and 172 single cells, as well as training rooms, libraries, an assembly hall, occupational workshops, a sports center, recreation areas, a shop and a nursing unit. The distribution allows inmates to pursue cultural, educational, work or sports activities in specifically defined areas⁴. Inmates live in cells for one or two people. Contact with inmates from other modules is possible, but unlikely and very limited in time. The prison population is slightly below 1,000.

On March 16, 2021, a real-time reverse transcription polymerase chain reaction test (rt-PCR) with a sample of nasopharyngeal/oropharyngeal exudate was performed in an asymptomatic M2 inmate. Twenty-one days earlier, along with other inmates, this prisoner had received the first dose of AVChAdOx1 vaccine. The rt-PCR result was positive. The module housing 185 inmates was isolated and all were screened with rt-PCR, as well as staff members who had worked in the prison during the previous seven days, although the interaction of staff with inmates was limited and masks were worn at all times. All the samples were analysed and sequenced using the same method in the laboratory at Bellvitge University Hospital.

The M2 was sequentially disinfected and divided into three independent zones: a) zone "A" for cases with a positive rt-PCR result; b) zone "B" for cases with a negative rt-PCR result but who previously lived with an inmate with a positive result (close contacts); and c) zone "C" for cases with a negative rt-PCR result who had not lived with infected persons. Only essential health workers and security workers were allowed to enter the M2.

Cases with negative rt-PCR were screened at seven days and again in all cases after 14 days of isolation. In the cases with a positive result, the isolation was maintained and weekly rt-PCR was scheduled, adding cycle threshold values in SARS-CoV-2 to rule out cases with residual rt-PCR.

Infection rates in partially vaccinated and non-vaccinated patients, attributable risk (AR) and vaccine effectiveness of a recently administered single dose were calculated, estimating how many unvaccinated individuals would have avoided infection had they been vaccinated.

To calculate the attributable risk (AR), the formula $pc-pc/RR$ was used, in which "pc" is the proportion of patients at a particular level of exposure and "RR" is the relative risk at this level of exposure.

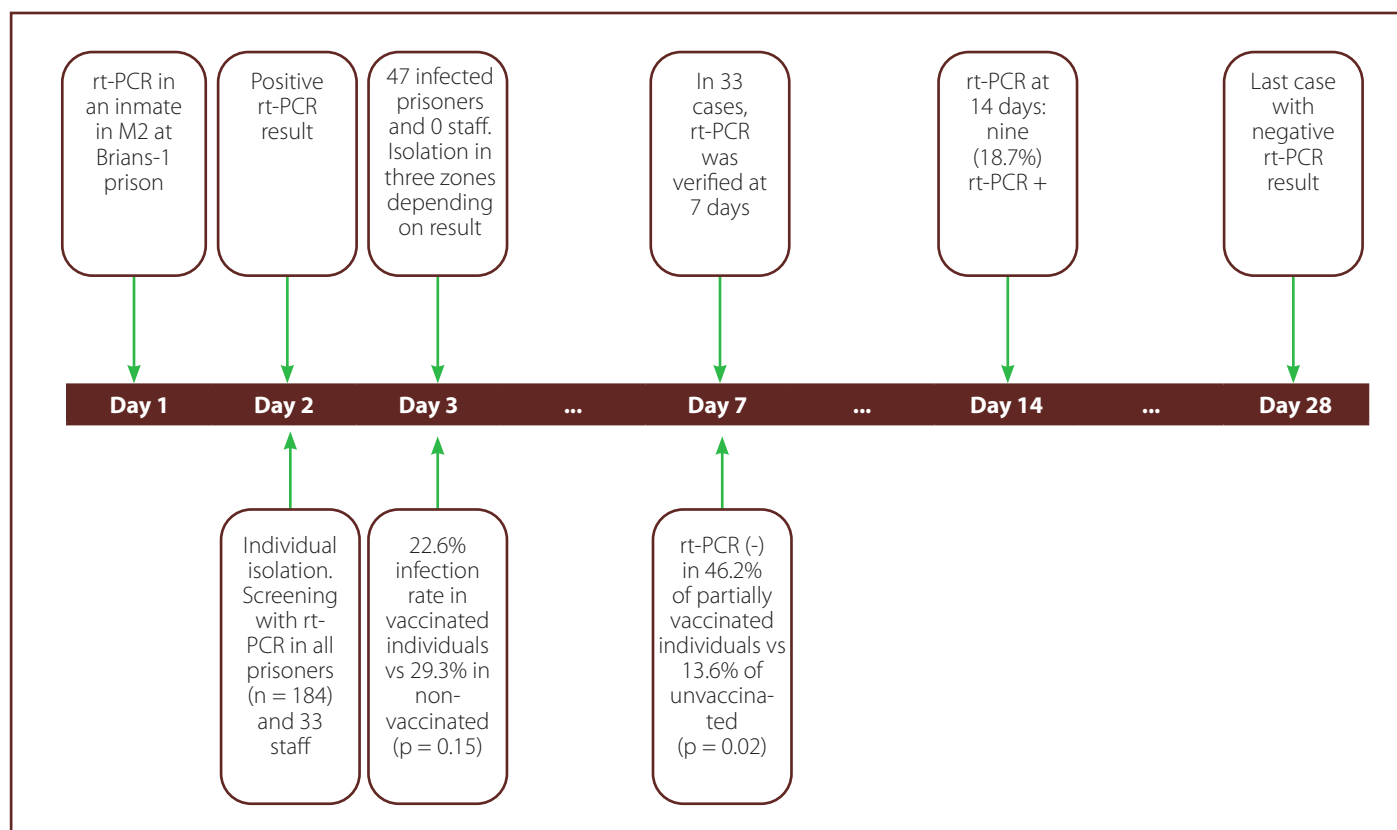
Ethical considerations

This observational study presents the results of the rt-PCR used for screening in accordance with our clinical practice. The tests were not requested for research purposes. However, the patients were informed of the purpose of data collection and their written informed consent was requested. The study was evaluated and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Jordi Gol Foundation (CEI: 21/169-PCV).

Results

After detection of the index case, 184 prisoners and 33 workers were screened within 24 hours (Figure 1). All inmates were male and asymptomatic. Twenty-nine (15.7%) had resided in the

Figure 1. Measures taken and results of the screenings carried out in the inmates of module 2 of Brians-1 prison in Barcelona, from the detection of the first case of infection by SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant until the time when the last case presented a negative rt-PCR result.



rt-PCR: real-time PCR. M2: module 2

M2 for <7 days and 156 (84.3%) for ≥ 7 days. Mean age was 38.6 years (range: 20-62); 29.7% were Spanish and five (2.7%) were HIV-infected.

Ninety-three (50.3%) had received a dose of AVChAdOx1 vaccine 21-23 days previously. Two (1.1%) who had presented COVID-19 in the last three months were not vaccinated, 45 (24.3%) refused vaccination and another 45 (24.3%) were recent admissions who had not yet been vaccinated. Rejection of vaccination was only associated with immigrant status (10.3% non-immigrant vs. 30% immigrant; $p = 0.002$).

The screening detected another 47 (25.9%) inmates infected with the SCV-B.1.17 variant, but no staff members, who had received a dose of antiCOVID vaccine. Infection was associated with: a) younger age (mean age was 37.8 years in infected subjects vs 41.3 years in non-infected; $p = 0.01$); b) length of stay in the M2 (one case <7 days vs 47 cases ≥ 7 days; $p = 0.001$); and c) immigrant status (31.5% in immigrants vs. 12.7% in non-immigrants; $p = 0.003$).

The rt-PCR was positive in 21 (22.6%) vaccinated subjects and in 27 (29.3%) unvaccinated subjects ($p = 0.15$). The AR was

6.8, and vaccine effectiveness was 23% (Table 1). According to these data, if the 27 unvaccinated infected subjects had been vaccinated, 6.2 cases would have been avoided.

All patients evolved satisfactorily. The result of the rt-PCR was checked at seven days in 33 cases (Table 2), and was negative in 66.6% of vaccinated subjects vs. 25% of unvaccinated ($p = 0.02$). Nine patients (18.7%) still had positive rt-CRP at 14 days, and one up to 28 days later.

Discussion

The effectiveness of a dose of AVChAdOx1 vaccine administered 21-23 days previously for preventing new infections was 23%. In these conditions, only 6.2 cases would have been avoided if the unvaccinated subjects had been vaccinated. This low rate may be due to the fact that the vaccine is effective after 10-13 days, but does not achieve maximum protection until some weeks later⁵. In all inmates (or in the vast majority), infection probably occurred in the seven days prior to rt-PCR; that is, between 14

Table 1. Incidence of infection by the variant SARS-CoV-2 B.1.1.7 in partially vaccinated and unvaccinated individuals, attributable risk and vaccine effectiveness of a single dose of adenovirus vector ChAdOx1 vaccine, administered 21-23 days previously, in an outbreak detected in Module 2 of Brians-1 Prison, Barcelona.

Infected/Vaccinated* (Incidence/100)	Infected/Not Vaccinated (Incidence/100)	Infected/Total (Incidence/100)	AR	VE
21/93 (22.6)	27/92 (29.3)	48/185 (25.9)	6.8	23%

(*): Vaccinated with a single dose of ChAdOx1-S (recombinant) 21- 23 days previously.
AR: attributable risk
VE: vaccine effectiveness

Table 2. Results of the rt-PCR carried out in the initial screening and in the cases studied at 7 days.

	Vaccinated* n (%)	Non-vaccinated n (%)	“p” value
Initial rt-PCR	21 (22.6)	27 (29.3)	0.15
rt-PCR after 7 days ¹	6 (66.6)	6 (25.0)	0.02

rt-PCR: real-time PCR.
A single dose administered 21-23 days previously*.
rt-PCR was administered at 7 days in 33 cases: 9 vaccinated with a single dose and 24 not vaccinated¹.

and 21 days post-vaccination, before the vaccine reached maximum effectiveness. Furthermore, this effectiveness was studied in the worst possible conditions: a) in a prison outbreak, in which exposure is likely to be high; and b) with the highly transmissible SARS-CoV-2 variant B.1.1.7, which generated a high percentage of infections among vaccinated inmates. This high infection rate may well have affected the calculation of the vaccine’s effectiveness.

The infection rate was 25.9%, which is not high for an outbreak of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in prison, this variant is between 43% and 90% more transmissible than the predecessor lineage⁶. The low rate reported is probably due to the reduction of the viral load by vaccination, as observed in the present study and in studies of the AVChAdOx1 vaccine^{7,8} and the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccines⁹, and also because the rt-PCR becomes negative more quickly in vaccinated individuals. The reduction in viral load is important, since studies with the BNT162-2 mRNA^{9,10} and AVChAdOx1 vaccines^{7,8} have suggested that it may lead to a reduction in transmission.

Like other vaccines, the AVChAdOx1^{5,7,8} vaccine has been shown to prevent symptomatic cases. This may have contributed to the fact that in this outbreak patients were asymptomatic. The absence of symptomatic cases could be due to: a) the low viral load, as suggested above; b) the early detection of infection and the minimization of viral shedding due to the rapid isolation of

inmates; and c) the drastic reduction in symptomatic cases, but not asymptomatic cases, achieved by vaccination. This reduction was also found in the study by Voysey *et al*⁷, in which protection with one dose in the first 90 days was 76% but protection against asymptomatic infection was only 16%. In fact, those authors doubted whether the vaccine had any impact on asymptomatic infection; they suggested that it might convert severe cases into mild cases and mild cases into asymptomatic ones, without modifying the positivity of the rt-PCR.

It is a matter of concern that 32.6% of inmates who were offered vaccination declined. Rejection was significantly higher in immigrants, especially those who were not legally registered in this country, who tend to have lower education and income levels, variables also associated with greater rejection by Lazarus *et al*¹¹. Campaigns to promote vaccination are essential but may be insufficient in places such as prisons, where socio-cultural and religious ties are extremely important. In these cases, in order to increase vaccination coverage, it would be sensible to work together with ethnic, civic and religious leaders, community health agents and other respected inmates in the prison.

These results should be evaluated with care, as this is an observational study carried out at a time when the vaccine may not have reached maximum effectiveness. However, it has the advantage of feasibility, since it was carried out in the context of an outbreak in a closed institution, which made it possible to study all cases in detail.

A vaccine dose has been shown to reduce morbidity and mortality due to COVID-19^{5-7,8,10}, but protection from asymptomatic infection is more controversial. In our view, two aspects are particularly important: 1. The decrease in the time to positivity of the rt-PCR, which may help to avoid transmission (always an important issue, and especially in closed facilities such as prisons) and also a shorter isolation time in some cases; 2. The fact that a single dose does little to prevent the appearance of asymptomatic cases highlights the need to maintain post-vaccination protection measures, especially if vaccination is not complete.

References

1. Marco A, Gallego C, Pérez-Cáceres V, *et al.* Public Health response to an outbreak of SARS-CoV2 infection in a Barcelona prison. *Epidemiol Infect.* 2021;149: 1–5. DOI: 10.1017/S0950268821000789.
2. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 5. 30 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion5_EstrategiaVacunacion.pdf.
3. Marco A, Vallés X, Fernández-Náger J, Sánchez-Roig M, Guerrero RA, Barnés I, *et al.* Control del SARS-CoV-2 en prisiones de Cataluña y presentación del brote de la prisión de Quatre Camins ocurrido en febrero de 2021. *Rev Enf Emerg.* 2021;19:119-20.
4. Departament de Justícia. Centre Penitenciari Brians 1. Disponible en: http://justicia.gencat.cat/ca/departament/infraestructures/centres_penitenciaris/cpbrians1/.
5. Lopez-Bernal J, Andrews, N, Gower Ch, *et al.* Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv* [Preprint]. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
6. Davies NG, Abbot S, Barnard RC, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021;372: eabg3055. DOI: 10.1126/science.abg3055
7. Voysey M, Clemens SAC, Madhi, SA, *et al.* Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. *Lancet.* 2021;397:881-91. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3.
8. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). SSRN [Preprint]. 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3779160.
9. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, *et al.* Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *medRxiv* [Preprint]. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21251283v1>
10. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, *et al.* Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:495–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
11. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, *et al.* A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021; 27: 225-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9>.

Tuberculosis en México en tiempos de COVID-19: algunas reflexiones

Héctor Javier Sánchez Pérez¹, Daniel Bernal², Omar Torres³, Alberto Colorado⁴

¹Departamento de Salud. Colegio de la Frontera Sur. San Cristóbal de Las Casas. Chiapas. México. ²Escuela de Medicina. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Campus Ciudad de México. ³Compañeros En Salud (Partners In Health Mexico). ⁴Coalición TB de las Américas.

Resumen

La tuberculosis (TB) es una pandemia de larga evolución. En la estrategia para 2030, la OMS planteó reducir en 20% los casos nuevos, y la mortalidad en 35% en el periodo 2015-2020; sin embargo, sólo se logró una reducción del 9% y 14% respectivamente. Se estima que la reducción del 50% de casos diagnosticados de TB durante más de tres meses por la COVID-19 producirá un aumento de muertes por TB de alrededor de 400,000 personas a nivel mundial. En México, hasta octubre de 2020, se tenía una falta de detección del 30% de casos de TB. La pandemia de COVID-19 ha afectado severamente varios mecanismos de control de la TB, limitando su prevención, detección, y tratamiento. En este contexto, se debe rediseñar la estrategia e integrar los servicios de TB a las políticas sanitarias contra la COVID-19 para limitar morbilidad y mortalidad producidos por la TB. Actualmente se tienen los recursos materiales, económicos y tecnológicos suficientes para su control. La participación más activa de la sociedad civil (tal como sucede con el VIH y la diabetes), debe jugar un rol muy importante en su prevención y control.

Palabras clave:

Tuberculosis. COVID-19. México.

Tuberculosis in Mexico in times of COVID-19: some reflections

Summary

Tuberculosis is a long-standing pandemic. In the strategy for 2030, the WHO proposed to reduce new cases by 20%, and mortality by 35% in the period comprised from 2015-2020; however, only a reduction of 9% and 14% was achieved respectively. It is estimated that the 50% reduction in TB cases diagnosed over three months due to the COVID-19 pandemic will lead to an increase in TB deaths of around 400,000 people globally. In Mexico, until October 2020, there was a lack of detection of 30% of TB cases. The COVID-19 pandemic has severely affected several TB control mechanisms, limiting its prevention, detection and treatment. In this context, the strategy must be redesigned, and TB services must be integrated into health policies against COVID-19 to limit morbidity and mortality caused by TB. At present, there are sufficient material, economic and technological resources for its control. More involvement from civil society (as in the case of HIV and diabetes), must play a very important role in their prevention and control.

Key words:

Tuberculosis. COVID-19. Mexico.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), una micobacteria que puede afectar prácticamente cualquier parte del cuerpo humano. La TB es una enfermedad muy antigua que, hasta el día de hoy, ha sido la mayor causa de muerte por una enfermedad infecciosa en la historia de la humanidad^{1,2}.

Se estima que alrededor del 25% de la población mundial está infectada por el Mtb. Una persona infectada con TB sin tratamiento puede contagiar de 10 a 15 personas por año. Esto sucede a través de aerosoles que contienen el bacilo, los cuales son expulsados del huésped al toser, estornudar, hablar, cantar y escupir. De los casos infectados, si bien una gran parte no desarrollará la fase activa de la enfermedad (dando lugar a la TB latente, TBL), el impacto de los casos de TB activa en términos de incapacidad, costos de atención y muertes, entre otros aspectos, es más que significativo. No obstante, a pesar de su contagiosidad y severidad, la TB es curable si se diagnostica y se trata a tiempo oportuna y adecuadamente³. Entre los factores de riesgo para que una persona progrese de TBL a TB activa se encuentran: estar infectado por el VIH-SIDA (con mayor riesgo si no recibe tratamiento para el VIH), haber recibido algún trasplante (por la inmunoterapia recibida), silicosis, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y tabaquismo, entre otros¹.

La TB en el ámbito mundial. Un breve panorama

Recientemente se dio a conocer el Informe Mundial de Tuberculosis 2020⁴. Dicho reporte contiene información preocupante. Véanse, por ejemplo, las siguientes cifras ofrecidas para el año 2019:

- Entre 8, 9 y 11 millones de personas enfermaron por TB.
- Casi 3 millones de casos de TB no fueron diagnosticados o no tuvieron acceso a servicios de salud.
- Alrededor de 500.000 personas enfermaron de la forma resistente de TB. De ellas, sólo 38% tuvo acceso al tratamiento y, de estos, sólo poco más de la mitad fueron tratados exitosamente. Prácticamente sólo uno de cada cinco se curó.
- 1,4 millones de personas murieron (cantidad equivalente a 3.836 muertes por día, casi tres por minuto), de las que 208.000 vivían con VIH (la TB es la principal causa de muerte en personas con VIH: cerca de 4 de cada 10 personas con VIH mueren por TB).

La meta planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de reducir los casos nuevos en el periodo 2015-

2020, es de 20%. Para 2019 apenas se había reducido un 9% con respecto a 2015. Por su parte, el objetivo de disminuir la mortalidad en dicho periodo, de 35%, para 2019 apenas se había logrado el 14%. En cuanto a la meta de dar tratamiento preventivo para TB a 30 millones de personas para el periodo 2018-2022, el progreso es aún peor. En el bienio 2018-2019, apenas se alcanzó el 21%⁵.

La TB en el contexto de la pandemia por COVID-19

Para 2020, en el contexto de la pandemia de la COVID-19, datos recopilados por el Programa Mundial de Tuberculosis de la OMS en más de 200 países muestran significativos descensos en las notificaciones de casos y la continuidad de los tratamientos anti-tuberculosis. De acuerdo con cálculos de la OMS, la reducción del 50% de casos diagnosticados de TB durante más de tres meses, ocasionada por el impacto de la presente pandemia, produjo, sólo en 2020, un aumento de muertes por TB de alrededor de 400.000 personas⁴.

La TB en México en 2019 y en 2020

En México, según datos de la OMS para 2019⁶, hubo entre 23.000 y 37.000 casos nuevos de TB, con una tasa de 23 casos (intervalo de 18-29) por 100.000 habitantes. Por su parte, según cifras oficiales del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) de la Secretaría de Salud de México (SSA) – institución encargada de realizar la vigilancia epidemiológica de la TB, la cual es de notificación obligatoria en el país–, en 2019 se registraron 22.285 casos nuevos, de los cuales 80% fueron TBP; el 28,2% de los casos nuevos se asociaron a diabetes y 8,2% a VIH/SIDA; 63% se dieron en hombres y 37% en mujeres. La mayoría de los casos se presentaron en población de 15 y más años (principalmente de 20-64 años) y menos del 5% en población de 0-14 años. A los 22.285 casos nuevos, deben sumarse otros 2.163 (746 de reingresos -aquellos que, habiendo iniciado tratamiento de al menos un mes, lo interrumpen sin indicación médica por un mes o más y después retoman el tratamiento anti-tuberculosis-, 1.156 de recaídas y 261 de los que se desconoce su estatus de si fueron o no previamente diagnosticados y tratados), lo que da un total de 24.448⁷.

En cuanto a la incidencia de casos multifármaco-resistentes/resistentes a la rifampicina (TBMFR/RR), la OMS calcula que, en 2019, en México hubo aproximadamente 970 (con un intervalo de 710 – 1.300). Este tipo de casos requiere tratamientos más prolongados, son más caros, generan más efectos adversos y

tienen menores tasas de curación. La proporción estimada de casos nuevos de TB con TBMFR/RR es de 2,6% (con un intervalo de 2,3-3,0%) y la de previamente tratados, de 11% (9,2-13%)⁶.

En cuanto a mortalidad, el número de fallecimientos por TB registrado por la SSA en el año 2017 en el país fue de 2.006 (tasa de 1,6 por 100.000 habitantes)⁷, en tanto que el número estimado por la OMS para 2019 fue de 2.560 (tasa de 2,0 por 100.000 habitantes), de los que 760 vivían con VIH. Respecto a la tasa de letalidad (número de muertes estimadas/incidencia estimada), la OMS la ubica alrededor del 9% (con un intervalo de 7-11%)⁶.

México está suscrito al compromiso de los *Objetivos del Desarrollo Sostenible* (ODS) que llama a terminar la TB para el año 2030, y es parte de la estrategia de la OMS del Fin de la TB, la cual pretende disminuir la tasa de incidencia (aparición de casos nuevos) de TB, tomando como referencia el año 2015. Sin embargo, no sólo no se redujo en el país, sino que en 2019 -antes de la pandemia del COVID-19- se incrementó 4,1% con respecto a 2015 (pasó de 17,0 a 17,7/100.000 habitantes). Otro de los compromisos fue disminuir la mortalidad por TB en 2019 en un 35% tomando como año de comparación el 2015; empero, en 2018 apenas se llevaba el 11,1% de disminución (de una tasa de 1,8 a 1,6 en igual denominador)⁷. De igual manera, México suscribió los compromisos de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la lucha contra la Tuberculosis del 26 de septiembre de 2018, en la que se establecen metas a alcanzar en cuanto a prevención, diagnóstico, tratamiento y financiamiento por parte de los países miembros⁸.

Efectos de la COVID-19 en la lucha contra la TB en México

Los efectos de la pandemia actual en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB en México han sido diversos. Dada la extensión y prevalencia de estos efectos, nos enfrentamos a un escenario negativo actual y en los años por venir.

La atención a los pacientes con TB se ha visto afectada, entre otros aspectos, por: menor número de visitas ambulatorias a los servicios de salud por las personas afectadas por TB por temor a ser infectadas por la COVID-19; y, por menor número de personal de salud atendiendo las actividades de prevención y control de la TB, bien sea por: reasignación del personal y de recursos del Programa de TB a tareas enfocadas a la atención de la COVID-19; menor disponibilidad de personal de salud, ya sea por formar parte de los grupos de riesgo de padecer COVID-19 (ser mayor de 60 años, tener diabetes *mellitus*, hipertensión, etc., condiciones bajo las cuales se les ha dado incapacidad laboral), o por haber

cursado con la enfermedad, ésta última causante del fallecimiento de un significativo número de personal sanitario.

Al 10 de mayo de 2021 se tenían registrados por parte de la SSA, 236 407 casos confirmados acumulados de COVID-19 entre el personal de salud del país (sin tener la información de si ejercían o no su actividad profesional y del sitio de contagio), con 3.885 defunciones confirmadas y 185 sospechosas; 46% fueron médicos/as, 19% personal de enfermería y el resto otro tipo de personal; 69% eran varones y la mayoría de las muertes se presentaron en los grupos de edad de 55-59 y 60-64 años⁹.

En lo que se refiere a la prevención de casos de TB, se pueden señalar al menos los siguientes aspectos en los que ha afectado la pandemia de la COVID-19:

- El confinamiento en casa. Para la TB, personas que viven en condiciones de hacinamiento (razón mayor o igual a 2,5 entre los residentes de la vivienda y el número de cuartos de que dispone la misma)¹⁰, puede aumentar el riesgo de transmisión, principalmente en regiones de alta incidencia de TB, debido al contacto prolongado entre sus miembros¹¹. No obstante, y en sentido opuesto, las medidas de distanciamiento social y el uso de cubrebocas, pueden limitar la propagación de la enfermedad fuera de los hogares, y esto limitar la cadena de transmisión de la TB, así como de otras enfermedades respiratorias.
- La disminución en la búsqueda de contactos contribuye a la reducción de identificación de casos en personas convivientes con enfermos de TB y, por ende, al tratamiento oportuno (preventivo y para la TB activa), lo que constituye una importante barrera para romper la cadena de transmisión¹². Si en 2019 se dio una disminución de 33,2% (29.382) contactos declarados con respecto a 2018¹³, a su vez en 2020 hubo 28.258 contactos declarados menos que en 2019¹⁴.
- La menor asistencia de la población a servicios de salud¹⁵, disminuye la detección de casos activos.
- La interrupción de actividades comunitarias de prevención de enfermedades, entre las que se incluye la vacunación de BCG en población infantil, pone en situación de riesgo a los niños a las formas graves de TB, como la meningéa y la miliar¹⁶.
- La concentración de recursos humanos, físicos y financieros en salud para COVID-19, implica desatender otras enfermedades de gran importancia, como lo es el caso de la TB, VIH-SIDA, y otros padecimientos crónico-degenerativos no transmisibles. A esta situación habría que añadir el marcado déficit de personal de salud en México previo a la pandemia¹⁷.

Figura 1a. Casos registrados de tuberculosis respiratoria (TBP) en México, 2019 y 2020.

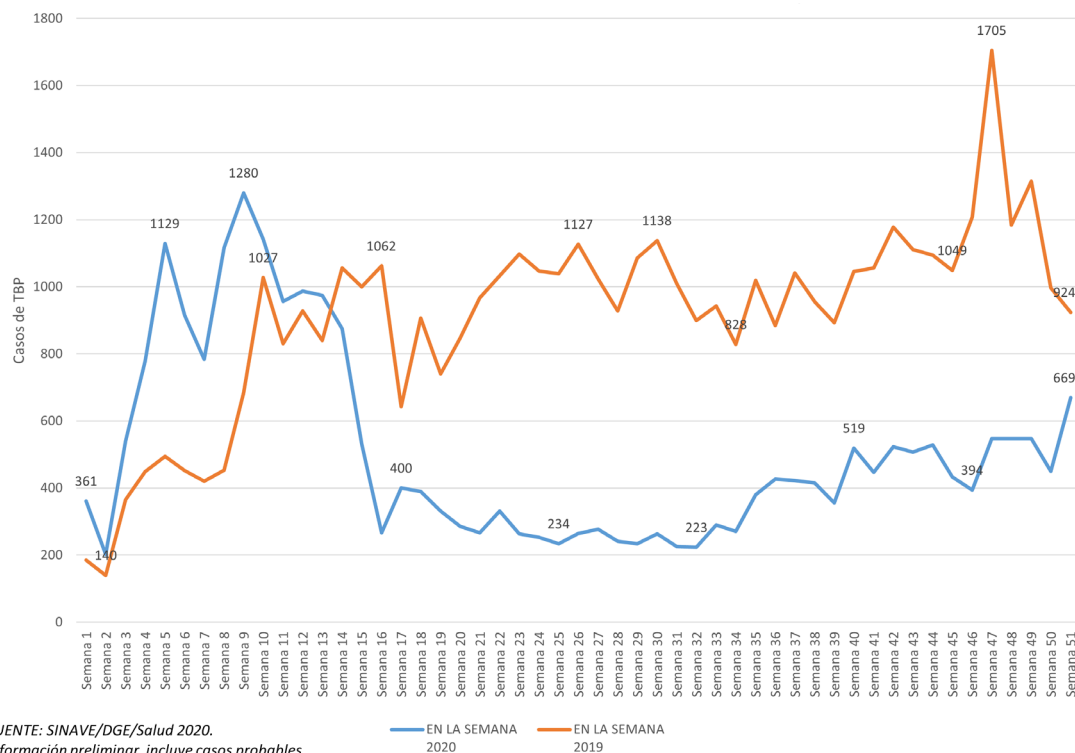
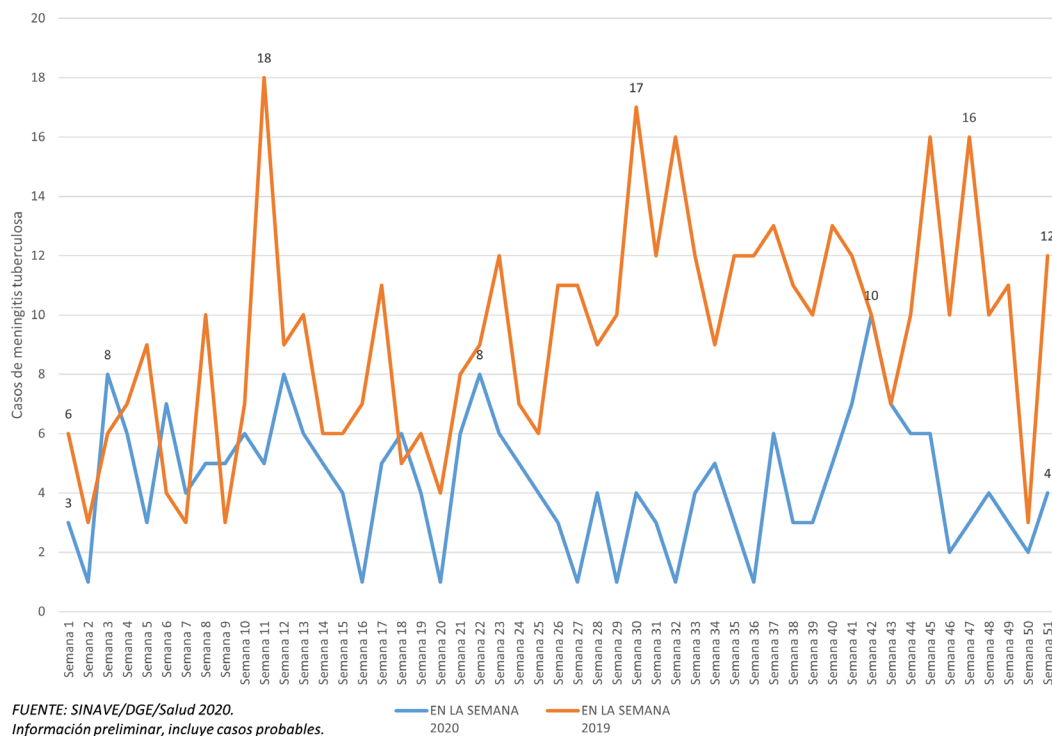


Figura 1b. Casos registrados de meningitis tuberculosa en México, 2019 y 2020.



En lo que se refiere al diagnóstico de TB, el PNT estima que en 2019 sólo se detectó el 75,5% de los casos de TB previstos para ese año, cifra menor a la calculada para 2018 y 2017, con 79% y 77,4%, respectivamente¹⁸. En 2020, hasta el mes de octubre se tenía una falta de detección de 30% de casos de TB (Figuras 1a y 1b), en tanto que, para el cierre de ese año, de 30.000 casos estimados para el país, solo se notificaron 18.160 (60,53%)¹⁴, probablemente por la disminución de la búsqueda de casos. El impacto esperado no sólo es en el número de casos diagnosticados, sino también en el estadio de avance de la enfermedad con el cual se detectan. A nivel nacional, en 2019, el 45,3% de los casos de TB diagnosticados fueron positivos a una cruz, 23,8% a dos cruces y 30,9% a tres cruces¹⁹, es decir, más de la mitad de los casos con un grado avanzado de la enfermedad.

Respecto a la afectación del tratamiento anti-tuberculosis, se pueden citar los siguientes aspectos:

- Menor posibilidad de dar continuidad a la estrategia TAES/ DOTS (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) por el menor contacto entre el paciente y el personal de salud para evitar la propagación de la COVID-19. Ante esta situación, se pusieron en práctica nuevas formas de dar tratamiento a personas con TB en México y en el mundo, tales como: a) administración de fármacos por periodos más prolongados; b) entrega a domicilio del tratamiento; y, c) uso de tecnologías de la información para la atención a distancia (llamadas telefónicas, videollamadas, y mensajes, principalmente). Sin embargo, respecto a este último punto, debe señalarse que diversas regiones del país no poseen adecuadas vías de comunicación, ni conexión a internet, ni cobertura satelital adecuada, tal como sucede principalmente en áreas rurales, zonas montañosas, selváticas y suburbanas, en las que usualmente hay condiciones severas de pobreza y marginación, en las que hay mayores niveles de incidencia de TB³. En este contexto, pacientes con TB y otras comorbilidades (diabetes *mellitus*, hipertensión, etcétera), podrían ver más complicadas sus condiciones de salud.
- Menor comunicación entre el paciente y el personal de salud, lo que podría dificultar el seguimiento de posibles efectos adversos del tratamiento anti-tuberculosis durante el periodo de confinamiento. Esta situación puede aumentar las tasas de abandono y, consecuentemente, las tasas de resistencia al tratamiento, los fracasos terapéuticos y el número de muertes por TB.
- Finalmente, en cuanto aspectos socioeconómicos, menores tasas de éxito de tratamiento anti-tuberculosis, así como mayores niveles de incidencia de TB, conducen a mayores niveles de pobreza de la población afectada, así como a mayores costos de atención para los servicios de salud.

Conclusiones

El control de la TB en México ha sido afectado significativamente por la pandemia de COVID-19. La disrupción en la prevención, diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno de la TB puede provocar un aumento en el número de personas infectadas y enfermas, afectadas en su economía, con secuelas físicas y afectaciones en su salud psicosocial (ansiedad, depresión, estigma, discriminación y aislamiento, entre otras), así como un aumento importante en el número de muertes por este padecimiento.

Debido a ello, es necesario redoblar esfuerzos y rediseñar la estrategia de prevención y control de la TB, integrando los servicios de TB a las políticas sanitarias contra la COVID-19, con el fin de garantizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento anti-tuberculosis oportuno. Si bien se prevé que la COVID-19 permanecerá varios años más, la vacunación contra esta enfermedad, el desarrollo de fármacos, y la inmunidad poblacional adquirida, harán posible a corto o mediano plazo, su contención. No obstante, la TB volverá a ser, de no tomar las medidas pertinentes para su control, el asesino número uno por enfermedades infecciosas. Esto no tiene por qué ser un destino ineludible. Actualmente se tienen los recursos materiales, económicos y tecnológicos suficientes para su control. Depende de nosotros acabar con esta desatendida pandemia. En este escenario, el enfoque de derechos humanos, de protección social, de género y poblaciones clave, así como la voluntad política, el trabajo transdisciplinario, y la participación mucho más activa de la sociedad civil (tal como sucede con el VIH y la diabetes), debe jugar un rol muy importante en la prevención y control de la tuberculosis y sus posibles sindemias.

Bibliografía

1. Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. *Eur respir J*. 2004; 24:895.
2. Selgelid MJ. Ethics, tuberculosis and globalization. *Public Health Ethics*. 2008;1(1):10-20.
3. Sánchez-Pérez HJ, Gómez-Velasco A, Leal G, Bencomo A, Romero-Sandoval N, Martín M. Tuberculosis and human rights in Chiapas, Mexico. En: Ribón W (ed). *Tuberculosis*. Rijeka, Croatia: Intech Open Science/Open minds. Chapter 2015;1:1-42.
4. World Health Organization (WHO). *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: WHO, 2020.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). En riesgo los progresos mundiales contra la tuberculosis. OMS Comunicado de prensa 14 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>
6. WHO. Perfil de tuberculosis: México. Generado 2020-10-15 por la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/tb/data/>)

7. Secretaría de Salud (SSA), Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Situación actual de la Tuberculosis en México, 2019. Ciudad de México: SSA, CENAPRECE, 2020.
8. StopTB Partnership, UNOPS. Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la Lucha Contra la Tuberculosis. Objetivos y Compromisos Clave para el 2022. Ginebra, Suiza: Stop TB Partnership, 2018. Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/advocacy/unhlm/UNHLM_Commitments_WEB_s.pdf
9. Secretaría de Salud (SSA). COVID-19 México. Personal de salud. 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.elfinanciero.com.mx/salud/2021/05/20/suman-3-885-muertes-en-personal-de-salud-a-causa-del-covid-19-en-mexico/>
10. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Comunicado de prensa número 251/18, 28 de mayo de 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/enh2018_05.pdf
11. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La tuberculosis en los hispanos o latinos. Disponible en: https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/specpop/hispanicorlatino_es.htm
12. Gobierno Federal. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar. GPC, Guía Práctica Clínica. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-070-08. Disponible en: <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/IMSS-070-08.pdf>
13. Plataforma única de información /SUIVE/DGE/SS.2019*Preliminar 20/03/2020. Citado en: Luna F. Reunión de trabajo del Observatorio Social de Tuberculosis México, vía zoom, 29 octubre 2020.
14. Secretaría de Salud (SSA), Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). *Situación Epidemiológica Tuberculosis, México 2020*. Ciudad de México: SSA, CENAPRECE, 2021
15. Colorado A, Espinosa Arana M, Sánchez-Pérez HJ, Cardona A. Continuidad de los servicios de atención de la tuberculosis en los tiempos del COVID-19 en las Américas. Americas TB Coalition, 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/349276176_Continuidad_de_los_servicios_de_atencion_de_la_tuberculosis_TB_en_los_tiempos_del_COVID-19_en_las_Americas
16. Trunz B, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cots-effectiveness. *Lancet* 2006; 8;367(9517):1173-80.
17. Arista Lidia. México tiene un déficit 200,000 médicos y 300,00 enfermeras, reconoce Salud. Expansión Política, Revista Digital. 7 de abril 2020. Disponible en: <https://politica.expansion.mx/presidencia/2020/04/07/mexico-deficit-200-000-medicos-y-300-000-enfermeras>
18. Plataforma Única de Información /SUIVE/DGE/SS 2019*Preliminar 24/02/2020. Citado en Secretaría de Salud (SSA), Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Situación actual de la Tuberculosis en México, 2019. Ciudad de México: SSA, CENAPRECE, 2020. WHO/Global Tuberculosis Control 2017-2019. Citado por Luna F. En: Reunión de trabajo del Observatorio Social de Tuberculosis México, vía zoom, 29 octubre 2020.
19. Secretaría de Salud (SSA), Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). *Manual de Técnicas de Laboratorio para el Examen Bacilosκόpio*. México, D.F.: SSA, InDRE, 2003.

Tuberculosis y género: cuando la diferencia comporta desigualdad

Jaime E. Ollé Goig¹, Jaume Canela-Soler², Israel Molina Pinargote³, Xavier Casas García³

¹Asociación Catalana para el Control de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON). Barcelona. ²Departament de Fonaments Clínics. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona. ³Serveis Clínics. Barcelona.

“Nos volvimos misóginos, adoptamos el lenguaje masculino del desprecio y la soberbia frente al sexo opuesto. Todos nos volvimos más o menos violadores. Y la mayoría seguimos siéndolo toda la vida.”

Lo pasado no es un sueño.

T. Kallifatides

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema de salud a escala mundial. Existen regímenes terapéuticos muy efectivos, pero no siempre es fácil su aplicación.

Objetivos: Estudiar las dificultades que encuentran algunas enfermas con TB para concluir el tratamiento con éxito debido a la influencia negativa originada por sus parejas o familiares cercanos masculinos.

Material y métodos: Se revisaron las fichas clínicas de las pacientes tratadas por TB en cuatro centros de varios países (Bolivia, Uganda, Yibuti y España) en los últimos 25 años y se seleccionaron seis enfermas representativas.

Resultados: Las seis enfermas seleccionadas tuvieron serias dificultades en completar su tratamiento debido al impacto de sus parejas y a los condicionamientos sociales que se mantienen en el tiempo.

Conclusiones: El comportamiento de la pareja o de un familiar masculino puede dificultar el tratamiento exitoso de la TB en la mujer. Deben adoptarse las medidas necesarias para su prevención cuando se sospeche la posibilidad de este impacto negativo.

Palabras clave:

Tuberculosis. Tratamiento.
Resistencia. Género. Desigualdad.

Tuberculosis and gender: when difference promotes inequality

Summary

Introduction: Tuberculosis (TB) is still a significant health problem worldwide. There are very effective therapeutic regimens but sometimes they are difficult to administer.

Objectives: To study the barriers encountered by female patients in concluding successfully their treatment due to the negative impact of their male partner or a close male family member.

Material and methods: We reviewed the clinical records of the female TB patients treated in four centers of different countries (Bolivia, Uganda, Djibouti and Spain) in the past 25 years and chose six representative patients.

Results: The six patients had significant difficulties in completing their treatment due to the negative influence of their partner or a close male family member and the social conditioning that still persist.

Conclusions: Among female patients, the behavior of their partner or a close male family member may constitute a barrier for achieving a successful TB treatment. Measures must be adopted to minimize this negative impact.

Key words:

Tuberculosis. Treatment.
Resistance. Gender violence.
Inequality.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos inmemoriales y en sus migraciones transcontinentales¹. Su etiología y patogenia fueron motivo de discusión durante décadas. El descubrimiento del bacilo que la causaba, de sus modos de transmisión, y del desarrollo de regímenes terapéuticos efectivos deberían haber contribuido a su control efectivo y permanente. No ha sido así. En el momento actual, un cuarto de la humanidad está infectada y los casos de enfermedad y fallecimientos se cuentan por millones². Dos razones principales son la causa de esta situación crónica y alarmante, y, a día de hoy, de difícil solución inmediata y definitiva:

- Primera: ya es sabido que factores adversos, tales como la pobreza, la exclusión social, la educación nula o deficiente y las malas condiciones laborales son elementos que inciden directamente sobre la salud de las personas, empeorándola y aumentando la mortalidad³⁻⁶. La TB está producida por un bacilo, pero es, al mismo tiempo, un reflejo de nuestras formas de convivir y, por ello, para controlarla, deberíamos transformar nuestras sociedades y alterar las relaciones de las fuerzas que las rigen^{7,8}.
- Segunda: por otro lado, existen tratamientos efectivos para curar la enfermedad y regímenes para eliminar la infección, pero son de difícil administración (largos y con posibles efectos indeseables) y requieren la cooperación del enfermo, y el apoyo continuado del sistema sanitario, de la familia y de su entorno. Un problema que hay que tener en cuenta, es que un tratamiento mal prescrito o mal seguido puede seleccionar formas bacilares resistentes a los medicamentos que serán difíciles de eliminar⁹; ello conlleva una curación más dificultosa y con un peor pronóstico¹⁰. A todo ello hay que sumar la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los años 80, que ha provocado un aumento de las personas que estando infectadas por TB pasan a enfermar, al disminuir sus defensas naturales¹¹, y, más recientemente, la pandemia del coronavirus, que ha alterado las prioridades de los servicios de salud y originado un incremento de la sobrecarga que padecen, con la consiguiente disminución del apoyo a los programas de control de la TB¹².

El objetivo de este trabajo es exponer varios ejemplos de otro factor importante que tiene un impacto directo sobre el tratamiento y la curación de las mujeres afectadas por TB: el conflicto permanente, más o menos velado, que existe en muchos ámbitos y, especialmente en los países con una alta incidencia de TB, entre los dos sexos que forman el núcleo familiar¹³.

Material y métodos

En este estudio descriptivo examinamos las fichas clínicas de las enfermas con TB que atendimos durante los últimos 25 años en varios centros sanitarios de Bolivia (Hospital San Juan de Dios, Santa Cruz), Uganda (Saint Francis Hospital, Buluba), Yibuti (Hôpital Général Peltier) y España (Serveis Clínics, Barcelona)¹⁴⁻¹⁹, y se seleccionó a seis pacientes con una mala evolución clínica debido a la influencia negativa de su pareja masculina o de un padrastro.

Resultados

Caso 1. En un villorrio cercano a una ciudad de un país andino vive una muchacha con su madre y cinco hermanos. Con ellos, bajo el mismo techo, convive también la pareja de la madre, que no es el padre de la prole. La paciente es la mayor, tiene 17 años y suele hacer las tareas de la casa y se encarga del cuidado de los niños. No obstante, desde que cayó enferma, se fatiga, tiene fiebre, tose y, a menudo, deja de hacerlas. El padrastro se enfada y la castiga a golpes, y entonces ella, dolorida y harta de ser maltratada, abandona el hogar e interrumpe su tratamiento. Cuando se siente algo mejor marcha de la casa de su amiga que la acoge en la ciudad, vuelve al hogar, y retoma algunas de las pastillas recetadas en el dispensario. Ello se repite varias veces en el transcurso de unos años, en una secuencia inexorable: toma de medicamentos, hogar y trabajo, cansancio e incapacidad de ejercicio físico, violencia doméstica, y abandono del techo familiar y del tratamiento. El resultado final es que ambos pulmones están severamente afectados y las baciloscopias siguen siendo positivas y, lo que es más grave, ahora los bacilos son resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. No disponemos de medicamentos de segunda línea, la muchacha se agrava y fallece a los cinco años de haberle sido diagnosticada una enfermedad que, con un tratamiento adecuado, continuado y gratuito, sin duda habría curado. El resultado del maltrato repetido en el hogar ha sido un seguimiento esporádico de un sinnúmero de pautas terapéuticas, de padecer una TB multirresistente y de haber constituido una peligrosa fuente de infección durante años.

Caso 2. Se ha ausentado varias semanas del hospital, a pesar de nuestros encarecidos consejos de que no repitiera sus prolongadas ausencias; estaba internada recibiendo tratamiento por una TB pulmonar que no conseguíamos curar. Es madre de tres hijos, el menor de pocos meses. Acaba de volver y está encamada; al pasar la visita me doy cuenta de que le faltan varios dientes. Le señalo la boca.

— ¿Qué ha pasado?

— En casa, me dio una patada —me explica—. Es que mi marido había tomado mucho...

Su comportamiento parece no sorprenderle: “había tomado”. Sus ausencias y retrasos, que conllevan una toma irregular de los medicamentos, se justifican por la ingesta desmesurada de alcohol de su compañero. Es algo habitual y no debo sorprenderme. Una situación “normal” y poco llamativa en muchas parejas de nuestro entorno. El varón bebe en exceso y, cuando vuelve ebrio al hogar, su mayor entretenimiento es vapulear a su pareja y dar salida a las frustraciones acumuladas durante el día. El tratamiento se alargó muchos meses y, finalmente, Sonia se curó, pero quedó sin varios dientes.

Caso 3. Acaba de dar a luz a un niño. Padece una TB pulmonar y ósea en un tobillo. A diferencia de la mayoría de los enfermos habla también inglés, por lo que me expone sus problemas con facilidad: su marido, al conocer que estaba enferma, la expulsó de casa. Detectamos más tarde que no sólo padece una TB sino que también está infectada por el VIH. De momento, únicamente podemos tratar la TB; los antiretrovirales escasean y aquí tienen un precio prohibitivo. Al cabo de unos meses, amamantando al niño en la sala, en compañía de los otros pacientes, damos de alta a madre e hijo. Un tiempo después, acude un enfermo con un derrame pleural masivo. Le practico fácilmente una punción y, ya internado, una enfermera lo identifica como el marido de nuestra enferma. No hemos sabido más de él pero conseguimos unos fondos y construimos una vivienda para ella, quien ahora, tomando antiretrovirales desde hace unos años, es la agente local que supervisa el tratamiento y seguimiento de las personas infectadas por el VIH.

Caso 4. Está internada en la sala de enfermedades infecciosas (ocupada casi por completo por enfermos infectados por el VIH, al ser los únicos que no pagan) de un país en el Cuerno de África. El tratamiento de la TB no es fácil porque está embarazada de seis meses. Es de origen francés y de clase alta. Ella lo ignoraba, y cuando le comunico que está infectada por el VIH, exclama iracunda y con rabia:

—Sólo mi marido me ha podido infectar. No me lo dijo nunca y encima me preñó. ¡No se lo perdonaré jamás!

A los pocos días nos manifiesta que ha decidido marchar a Francia con unos parientes. Insisto en que debe continuar el tratamiento y promete escribirme en cuanto llegue, asegurándose que lo seguirá. Nunca nos escribió. ¿Se habrá curado?

Caso 5. Nació en Pakistán. Es madre de un niño de ocho años. Su boda fue concertada por su padre, que la casó con el hijo de un amigo. Su marido regenta una tienda de productos locales en un barrio periférico. Ella permanece en casa la mayor parte del día; es inteligente y educada. Está hospitalizada con una TB

pulmonar. Hemos desarrollado una buena relación porque habla inglés y yo me intereso por su familia de aquí, y por la que ha dejado en su país de origen. Cuando, a los seis meses, el fin de su tratamiento se acerca, un día me toma de la mano y me dice:

—Por favor, dile a mi marido que aún no estoy curada y que tengo prohibido cualquier ejercicio físico.

Nos explica que no soporta a su pareja, que él quiere tener otro hijo, y que a ella le desagrade su mero contacto físico. Él no la deja salir de casa, salvo para realizar las compras, e incluso desconecta la electricidad cuando se ausenta de su hogar.

— ¿Por qué no te divorcias? —le insinúa.

— Esto es imposible en mi país —explica—. El matrimonio fue un arreglo entre las dos familias. Sería la ruina de ambas y mis hermanas no podrían casarse nunca.

Cuando un día su marido la visita, lo tomo aparte y le explico que su esposa no está aún curada, que un viaje largo sería muy arriesgado, y que cualquier actividad física (incluyendo la sexual) es muy peligrosa. Ella se curó, recibiendo un tratamiento más prolongado (¡por motivos sexuales!), y yo quedé algo avergonzado por haber sido el portavoz de tantas mentiras; en cualquier caso, dudo mucho de que se salvara su matrimonio...

Caso 6. Es una mujer bereber de mediana edad. Está internada por padecer una TB pulmonar y habla algo de español. Al cabo de un par de meses de seguir correctamente el tratamiento nos dice que su marido le ha explicado que debe marchar y volver a su pueblo en el norte de Marruecos. Una nieta se casará pronto y ella debe llevar a cabo los preparativos del enlace y asistir a la ceremonia nupcial. Insistimos en que su curación es mucho más importante, pero él afirma categóricamente que ahora debe dejar el tratamiento. Una mañana se presenta el esposo, le hace recoger sus pertenencias y ambos desaparecen sin más explicaciones.

Discusión

¿La TB afecta más a las mujeres? Muchos estudios han intentado contestar a esta pregunta. Parece ser que las mujeres tienen una mayor tendencia a padecerla en edades tempranas pero que, con el tiempo, este diferencial se diluye, y la mayoría de programas de TB notifican siempre más adultos masculinos que femeninos. Las razones no están bien determinadas. ¿Más difícil acceso por parte de las mujeres? ¿Padecen un mayor estigma? ¿Mayores factores de riesgo entre los hombres?^{20,21}. Nuestro estudio pone de relieve una de las razones por las que ciertas mujeres, una vez diagnosticadas e iniciado el tratamiento, pueden tener un peor pronóstico al no poder completar el régimen indicado. En muchas ocasiones, la situación de inferioridad de la mujer y su menor capacidad de decisión, en una relación muy

desigual con la pareja, tanto en el ámbito doméstico como en el social, provocan que a menudo “el sexo débil” no pueda seguir el tratamiento de forma regular y correcta, e incluso que no pueda completarlo, debido a la voluntad y a las presiones que ejerce su consorte masculino con prioridades diferentes e ignorando o despreciando el bienestar de su cónyuge.

En la TB —una enfermedad con una profunda raíz social— es fundamental un enfoque de género para que nuestra intervención se efectúe siempre con respeto y empatía, especialmente con los miembros de las poblaciones más vulnerables. ¿Qué medidas podemos tomar para evitar situaciones parecidas a las arriba descritas?

Marco legal

El impulsar leyes que defiendan los derechos de las mujeres y castiguen la violencia masculina —tanto física como psicológica— es un primer paso fundamental, pero del todo insuficiente. Los actos en detrimento de la voluntad femenina son, en su mayoría, ejercidos de forma encubierta, tan solo patentes para la víctima que los sufre a diario o de forma intermitente, y de difícil demostración. Un aspecto importante de una posible denuncia son las consecuencias que dicha acción podría acarrear en el hogar, en detrimento de la mujer, y provocando posibles acciones de rechazo y venganza. Nuestra intervención como sanitarios, paradójicamente, causaría un efecto negativo, que tendría lugar fuera de nuestro control, al no acaecer en el marco hospitalario.

Educación

Una medida con posibles efectos beneficiosos la constituye una educación, específicamente dirigida al varón, y unas enseñanzas compartidas con la pareja. Al varón habría que hacerle comprender que su mayor fuerza física no le da derecho a olvidar, prescindir, menospreciar, y pasar por encima de los sentimientos y deseos de su pareja. Hace miles de años que, por fortuna, hemos dejado atrás la edad de piedra, a los neandertales y a los cromañones. Nuestras relaciones entre sexos deben regirse por algo más que el garrote, el hacha y el machete. La posición, dominante del macho, en la mayoría de sociedades, en mayor o menor grado, está llamada a desaparecer en aras de una relación igualitaria, más sana, más justa, y más respetuosa, no condicionada por la simple fuerza física, por costumbres ancestrales, por determinadas instituciones ancladas en el pasado, e incluso por algunos ritos y enseñanzas religiosos. Esta medida, sin duda efectiva, tiene un inconveniente: sus efectos tardarán tiempo en hacerse notar y nuestras enfermas no pueden esperar años. Obviamente, ello no es excusa para no educar a los varones, bajo la forma que sea,

sabiendo que las enseñanzas aprendidas e interiorizadas tardarán tiempo en hacerse evidentes, pero que acabarán traducéndose en una relación más abierta, menos traumática y más igualitaria.

Entrevista con la familia

Finalmente, pensamos que una forma de promover un acercamiento, un mejor entendimiento entre los cónyuges y una mayor comprensión de los roles de ambos en esta nueva situación durante el tratamiento, específicamente, de la mujer enferma, podría ser organizar unos encuentros familiares con el personal sanitario, al principio de la hospitalización y en el transcurso de las primeras visitas. En una reunión con ambos cónyuges y miembros de la familia, una descripción detallada de la enfermedad, de su tratamiento, y del internamiento prolongado que requerirá la curación, podría facilitar la estancia hospitalaria y el curso terapéutico, y promover unas relaciones más francas y de cooperación ante la futura separación de meses de la pareja y de la familia.

Conclusión

Todas las medidas y precauciones que podamos adoptar no dejarán de ser provisionales y superficiales: tamices y filtros para suavizar el impacto del dominio ancestral del varón sobre la mujer, y que promueve un desequilibrio crónico en las relaciones entre ambos sexos, manifestándose con mayor intensidad en situaciones difíciles o conflictivas. Para que sean permanentes, la mujer deberá obtener en la sociedad, definitivamente, el lugar que le corresponde como ser humano y, prescindiendo de su papel reproductor y perpetuador de la especie, conseguir unos derechos comunes e iguales para todos los humanos sin distinción de sexos. Ello, a buen seguro, no ocurrirá mañana, pero hemos de seguir luchando para que sea una realidad lo antes posible, para que la espera se acorte. Nos beneficiará a todos: a los varones, a las hembras, a las familias, y a la sociedad, en general.

Bibliografía

1. Comas I, Coscolla M, Luo T, *et al.* Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet.* 2013;45:1176-82.
2. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019; 393:1642-56.
3. Commission on social determinants of health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. Benach J, Muntaner C, Santana V, for the Employment conditions knowledge network. Employment conditions and health inequa-

- lities. Final report to the WHO Commission on social determinants of health. 2007. <http://www.who.int/social>
5. Spence D P S, Hotchkiss J, Williams C S D, Davies P D O. Tuberculosis and poverty. *BMJ* 1993; 307:759-761.
6. Aldridge R W, Story A, Hwaang S W, Nordentoft M, Luchenski S A, Hartwell G, *et al*. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance abuse disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:241-50.
7. Sbarbaro J A. Kochi's tuberculosis strategy article is a "classic" by any definition. *Bull WHO*. 2001;79:69-70.
8. Dubos R. *The White plague. Tuberculosis and society*. New Brunswick & London: Rutgers University Press, 1952.
9. Iseman M D. Tailoring a time-bomb. Inadvertent genetic engineering. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:735-6.
10. Doh H K, Kim H J, Park S-K, *et al*. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:113-9.
11. Nunn P P, Elliot A M, McAdam K P J W J. Impact on human immunodeficiency virus on tuberculosis in developing countries. *Thorax*. 1994;49:511-8.
12. Reid M J A, Silva S, Arinaminpathy N, Goosby E. Building a tuberculosis-free world while responding to the COVID-19 epidemic. *Lancet*. 2020;396:1312-3.
13. Editorial. Adding insult to injury - redefining domestic abuse. *Lancet*. 2021; 393:378.
14. Ollé-Goig J E. Evaluation of the control of tuberculosis in the Artibonite valley by the Hôpital Albert Schweitzer of Haiti. Deschapelles, Haiti: Hôpital Albert Schweitzer, 1997.
15. Ollé Goig J E, de la Puente M L. Estudio de los enfermos ingresados en una sala de tuberculosis de un hospital en Santa Cruz. *Carta Médica* No.15 AIS-Bolivia. 1998;13:14-8.
16. Ollé-Goig J E. Errores diagnósticos relacionados con la tuberculosis en enfermos hospitalizados. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:515-8.
17. Abós-Herrándiz R, Ollé-Goig J E. Patients hospitalised in Bolivia with pulmonary tuberculosis: risks factors for dying. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:470-4.
18. Ollé-Goig J E. Poor quality of data casts doubts on reported success of Ugandan's TB Programme: A study of the Unit Tuberculosis Registers in three Ugandan hospitals. *Health Policy and Development*. 2009;7:60-2.
19. Ollé-Goig J E. Tuberculosis in rural Uganda. *African Health Sciences*. 2010;10:226-9.
20. Holmes C B, Hauxler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:96-104.
21. Connolly M, Nunn P. Women and tuberculosis. *World Health Stat Q*. 1996;49:115-9.

Viajeros y enfermedades infecciosas: un problema bidireccional

Joaquim Ruiz

Laboratorio de Microbiología Molecular y Genómica Bacteriana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Resumen

Palabras clave:

Bacteria. Enfermedad relacionada con los viajes. Países en desarrollo. Resistencia a antibióticos. Salud Pública.

Aunque el COVID-19 ha supuesto una pausa momentánea, los viajes internacionales, se han incrementado de manera exponencial en los últimos años, convirtiéndose en una de las vías más relevantes de diseminación de microorganismos y enfermedades infecciosas. Si bien, la mayoría de estudios se enfocan en viajeros de países ricos a su retorno de países de baja/media renta, la realidad es que este fenómeno es bidireccional. Si bien se suele pensar en problemas claramente visibles, como casos de dengue, zika u otras enfermedades, las más de las veces se diseminan problemas aparentemente invisibles, como la resistencia a antimicrobianos.

Travelers and infectious diseases: a bidirectional problem

Summary

Key words:

Bacteria. Travel related diseases. Low-income countries. Antibiotic resistance. Public health

Despite COVID-19 pandemics has led to a temporal reduction, last years, the number of international travels has increased in exponential manner, being one of the most relevant dissemination routes of microorganisms and infectious diseases. While most of the studies are focused on travelers from high-income countries when returned from low- or middle-income countries, the right assessment is that this is a bidirectional phenomenon. While clearly visible problems such as dengue, zika or other infectious diseases are often considered, seemingly invisible problems such as antimicrobial resistance are often spread.

Correspondencia: Joaquim Ruiz

E-mail: joruiz.trabajo@gmail.com; jruizb@cientifica.edu.pe

Viajeros y viajes internacionales

Los viajeros son aquellas personas que, por un motivo u otro, se desplazan de manera temporal de su lugar de residencia habitual a algún otro lugar situado a una cierta distancia. Estos desplazamientos hacen que entren en contacto con enfermedades ausentes en su lugar de origen, dando lugar a posibles infecciones relacionadas con el destino del viaje. A menudo se asocia el término "viajero" con el término turista, pero de hecho abarca a una gran variedad de tipologías humanas; así hay gente que se desplaza largas distancias por temas profesionales, deportivos o que migran por algún motivo retornando tiempo después a sus países para pasar cortas estancias. La medicina del viajero es aquella especialidad que se dedica de una manera focalizada al estudio, prevención y tratamiento de aquellas enfermedades que se pueden adquirir a lo largo de esos viajes.

No obstante, de manera generalizada, los estudios sobre medicina del viajero olvidan una realidad obvia y es que antes de regresar de sus destinos, viajan a ellos. Eso quiere decir que, si bien efectivamente pueden regresar a sus hogares con infecciones o problemas de salud derivados de su estancia en un tercer país, también pueden llevar a ellos esas infecciones o problemas de salud propios de su país de origen. La medicina del viajero debería ser bidireccional, pero hoy en día la visión imperante no es así y de manera habitual se ve desde el lado de los problemas de salud que se generan en los países "desarrollados" o, por decirlo de manera más correcta, países emisores habituales de viajeros (turistas), cuando esos viajeros regresan de viajes a países de baja/media renta.

Problemáticas visibles

A veces las enfermedades que se diseminan, o que suponen un riesgo de diseminación, son claramente visibles, pero el enfoque usual es siempre el mismo, la llegada de infecciones a los países "desarrollados". Así, en un pasado cercano hubo alertas internacionales por enfermedades como Zika o Ébola, aunque siempre desde el prisma de los países "desarrollados" y a menudo al socaire de la influencia de los medios de comunicación¹. La actual pandemia de COVID-19 ha puesto claramente sobre el tapete, que las enfermedades infecciosas se pueden diseminar de países pobres a países ricos o viceversa, con la llegada de la pandemia a numerosas áreas africanas o sudamericanas a través de viajeros procedentes de Europa o EE.UU, mostrando claramente la necesidad de considerar los desplazamientos humanos de manera aséptica, sin prejuzgar en función de la direccionalidad del mismo^{2,3}.

Problemáticas invisibles e invisibilizadas

Pero a veces las problemáticas derivadas de los viajes son sutiles y pasan desapercibidas a simple vista. Al respecto, un tema de especial relevancia, y que a nivel de viajes internacionales merece una especial mención, es la problemática de la resistencia a antimicrobianos.

El problema de la resistencia a antibióticos es un problema mundial, pero de muy especial relevancia en según que zonas de países de baja/media renta, donde la presencia de personal capacitado, así como la disponibilidad y la variedad de antimicrobianos a menudo es limitada.

No obstante, los estudios suelen enfocarse desde el punto de vista de los países emisores de viajeros, centrándose en la posibilidad que retornen colonizados o infectados por microorganismos resistentes a los antimicrobianos⁴⁻⁶. Así, se ha constatado la diseminación de genes concretos desde los países visitados a los países de origen del viajero, como es el caso de la β -lactamasa NDM que se expandió a Gran Bretaña y otros países, a través de viajeros que requirieron asistencia médica en la India o que se desplazaron a este país expresamente para ese fin^{7,8}. Parece evidente que esa diseminación, en inicio, fuese mediada por viajeros procedentes de la India, pero que en un segundo momento alcanzó la diseminación mundial gracias a nuevos procesos de diseminación desde los países receptores de esos viajeros a terceros países. Exactamente igual, como se ha indicado, que la pandemia de COVID-19, en la que una primera ola de diseminación a diferentes países desde el foco original en China, fue seguida de subsiguientes múltiples y multidireccionales eventos de diseminación mediados por viajeros^{1,2}.

Abundando en el tema de la resistencia a antimicrobianos, es cierto que en algunas zonas de países de media renta, los niveles de resistencia a antimicrobianos son sumamente elevados, como por ejemplo sucede en zonas urbanas de Perú^{9,10}, donde se han descrito elevados niveles de uso, incluyendo uso injustificado, de antimicrobianos, así como el acceso incontrolado a los mismos^{11,12}. Pero la realidad es que en numerosas zonas rurales de países de baja y media renta el acceso a los antimicrobianos se ve a menudo limitado por cuestiones económicas. No obstante, hay estudios que muestran que en esas zonas rurales de países de baja/media renta donde el uso de antibióticos está fuertemente constreñido por motivos económicos se están diseminando genes de resistencia a cefalosporinas, carbapenemes o polimixinas entre otros; antibióticos de escasa o nula utilización en esas zonas^{13,14}. Es evidente que esa diseminación es un fenómeno multifactorial, en el que juegan su papel numerosos actores,

tanto antropogénicos como el comercio de alimentos o bienes, como no antropogénicos, como sería el caso de la diseminación a través de animales migratorios¹⁵; pero también la diseminación inadvertida de genes de resistencia relacionada con la recepción de viajeros internacionales o personas foráneas.

De la misma manera que un viajero que se desplace a una zona rural con limitaciones sanitarias puede fácilmente adquirir una diarrea^{6,16} o por poner el ejemplo anterior un viajero podía retornar de la India con una β -lactamasa NDM^{7,8}, ese mismo viajero puede llevar consigo microorganismos comensales que posean genes capaces de conferir resistencia a antimicrobianos que no se están usando en la comunidad visitada.

Comentario final

En un mundo interconectado como el actual, en el que las distancias entre continentes ya no se miden en Km, sino en horas de vuelo y en el que los viajes internacionales han dejado de ser algo excepcional para ser algo habitual, el foco de la medicina del viajero debe ser multidireccional, abandonando la concepción clásica de vigilancia de enfermedades importadas desde países de baja o media renta a países de alta renta, para avanzar hacia una concepción que aborde el problema de una manera integral, considerando que los países presentes en cada extremo de un viaje, son a la vez emisores y receptores de viajeros, y con ellos, de los microorganismos patógenos que los infecten (si es el caso) y de los comensales que conformen su microbioma.

Agradecimientos

JR ha sido financiado por Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT - Perú) "Proyecto de Mejoramiento y Ampliación de los Servicios del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica" [contract: 08-2019-FONDECYT-BM-INC-INV].

Declaraciones de Interés

Ninguna

Bibliografía

- Gomes C, Ruiz J. Research inequities: avoiding the next pandemic. *Pathog Glob Health*. 2020;114:343-4. doi: 10.1080/20477724.2020.1802189.
- Adegboye OA, Adekunle AI, Pak A, Gayawan E, Leung DH, Rojas DP, et al. Change in outbreak epicentre and its impact on the importation risks of COVID-19 progression: A modelling study. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101988. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101988.
- Zhang ZB, Li L, Qin PZ, Li K, Huang Y, Luo L, et al. Countries of origin of imported COVID-19 cases into China and measures to prevent onward transmission. *J Travel Med*. 2020;27:taaa139. doi: 10.1093/jtm/taaa139.
- Mellon G, Turbett SE, Worby C, Oliver E, Walker AT, Walters M, et al. Acquisition of antibiotic-resistant bacteria by U.S. international travelers. *N Engl J Med*. 2020;382:1372-4. doi: 10.1056/NEJMc1912464.
- Mensa L, Marco F, Vila J, Gascón J, Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp. isolated from travellers returning from India. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:279-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01903.x.
- Pons MJ, Gomes C, Martínez-Puchol S, Ruiz L, Mensa L, Vila J, et al. Antimicrobial resistance in *Shigella* spp. causing traveller's diarrhoea (1995-2010): a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:315-9. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.06.010.
- Van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2090-100. doi: 10.1093/jac/dks214.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*_{NDM-1} and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5046-54. doi: 10.1128/AAC.00774-09.
- Naomi-Matsuoka A, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons MJ. Colistin resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains at a perinatal maternal institute in Lima, Peru, 2015-2018. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37:716-20. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.5422.
- Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, García W, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:28-33. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.011.
- Resurrección-Delgado C, Chiappe-Gonzalez A, Bolarte-Espinoza J, Martínez-Dionisio L, Muñante-Meneses R, Vicente-Lozano Y, et al. Uso de antibióticos en pacientes internados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37:620-6. doi: https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5073.
- Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru*. 2020;37: 393-5. doi: 10.35663/amp.2020.373.1277.
- Pallecchi L, Bartoloni A, Riccobono E, Fernandez C, Mantella A, Mag-nelli D, et al. Quinolone resistance in absence of selective pressure: the experience of a very remote community in the Amazon forest. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1790. doi: 10.1371/journal.pntd.0001790.
- Pons MJ, Vubil D, Guiral E, Jaintilal D, Fraile O, Soto SM, et al. Characterisation of extended-spectrum β -lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteraemia and urinary tract infection in Mozambique. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3:19-25. doi: 10.1016/j.jgar.2015.01.004.
- Ruiz J. Reflexión acerca del concepto de "Una salud". *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35:657-62. doi: 10.17843/rpmesp.2018.354.3821.
- Angelo KM, Haulman NJ, Terry AC, Leung DT, Chen LH, Barnett ED, et al. Illness among US resident student travellers after return to the USA: a GeoSentinel analysis, 2007-17. *J Travel Med*. 2018;25:tay074. doi: 10.1093/jtm/tay074.

In memoriam. Dra. M^a Antonia Sambeat Domenech

Mercè Gurguí Ferrer

Unitat de Malalties Infeccioses. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.



El pasado 29 de mayo falleció en Barcelona, a la edad de 73 años, nuestra amiga y compañera la Dra. M^a Antonia Sambeat Domenech.

Nacida en Barcelona, cursó sus estudios universitarios en el Hospital Clínic de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona licenciándose en Medicina en el año 1971. Toda su vida profesional la desarrolló en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau, donde inició su residencia en Medicina Interna en 1972. Fue Médico Adjunto y Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna, y, en los últimos años, responsable del Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas. Organizó la Unidad Clínica de Tuberculosis y puso en marcha los estudios de contactos de los pacientes con tuberculosis diagnosticados en nuestro centro y en el área sanitaria. Además, puso en marcha el programa de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente y el de vacunación en pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, con tratamientos biológicos, infectados por el VIH, etc.). Durante varios años fue miembro del Comité de Infección Nosocomial y del Comité de Control de Calidad del Hospital.

Con una gran vocación docente, fue Ayudante de Clases Prácticas y posteriormente Profesora Asociada del departamento de Medicina (Patología general y Enfermedades infecciosas) de la Facultad de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona. También impartió clases en numerosos cursos de doctorado y en

Masters de Medicina y de postgrado de Enfermería, siendo siempre considerada como una excelente profesora por sus alumnos.

M^a Antonia era una médico vocacional. Con un gran espíritu de autocrítica, perfeccionista, estudiosa incansable y preocupada por “estar al día”, tenía una gran facilidad para integrar los conocimientos adquiridos y utilizar ese sentido común que la caracterizaba a la hora de diagnosticar y tratar a sus pacientes.

Sus sólidos conocimientos, su modestia, su paciencia y amabilidad hacían que fuese especialmente bien considerada y apreciada por todos. Siempre afable y dispuesta a atender cualquier consulta, sin prisas y con total dedicación, sus opiniones y consejos eran muy valorados por todos sus compañeros y pacientes.

Era un excelente internista con unos amplios conocimientos de las enfermedades infecciosas. Su afición a la patología infecciosa se inició ya en su época de estudiante donde realizó prácticas y guardias en el Hospital del Mar, bajo la tutela del Dr. Ludvig Drobnič. Posteriormente y ya en el servicio de Urgencias del Hospital de Sant Pau, trabajó con el Dr. Guillem Verger. Su tesis doctoral, presentada en 1986, trató sobre las neumonías comunitarias en la población adulta.

Autora de numerosas publicaciones y comunicaciones, nacionales e internacionales, sus principales campos de interés y en los que desarrolló principalmente su experiencia profesional, fueron la tuberculosis, las infecciones respiratorias y la infección por el VIH/SIDA.

A nivel científico, en colaboración con la Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona, participó en varios estudios de los Tuberculosis Trials Consortium con el CDC de Atlanta y fue investigadora principal o colaboradora de diversas becas

FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España), del FISS (Fondo de Investigación Sanitaria de Salud) y de la Marató de TV3. También colaboró en múltiples ensayos clínicos y estudios de nuevos tratamientos antirretrovirales y de prevención/tratamiento de las infecciones por micobacterias.

Era cordial y cercana con sus pacientes, pacientes que alababan tanto su trato profesional como el personal. Cuando hace 3 años se jubiló, tuve que visitar a muchos de ellos y todos, sin excepción, me preguntaban por ella, me daban recuerdos y me decían que la consideraban una doctora extraordinaria y una muy buena persona.

M^a Antonia era altruista, generosa y con grandes valores humanos. Aparte de las tareas médicas en el hospital, durante varios años acompañó como médico a grupos que hacían una peregrinación a Lourdes y, junto con su marido, también colaboró con una ONG en Burkina-Faso.

Además de todas sus cualidades profesionales, M^a Antonia era una persona muy familiar que amaba y vivía para su familia.

Siempre estaba pendiente y se sentía orgullosa de su marido Xavier, médico cirujano, de sus hijos, Clara, de profesión arquitecta y Bernat, ingeniero. Y desde luego de sus nietos Martina, Adriana, Xavier, Marta, Anna y Paula, todos ellos buenos estudiantes y deportistas.

También fue aficionada a la lectura, la música y la ópera. Y muy buena amiga de sus amigos que sabían que siempre podrían contar con ella. Como me comentó su marido, podríamos resumir diciendo que "M^a Antonia era feliz haciendo felices a los demás".

Su actitud optimista y valiente frente una enfermedad grave aún pusieron más en relieve sus cualidades humanas. Ella conocía perfectamente el pronóstico y quiso luchar hasta el final, siempre con una sonrisa y con agradecimiento a los que la trataban y cuidaban. ¡Los que hemos tenido la suerte de conocerla y tener su amistad no la olvidaremos nunca!

¡Descanse en paz!

Organizado por

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



Barcelona,
15 y 16 de
Noviembre de
2021.

XXV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Impacto de la COVID en la TB

Sida 40 años: mirando al futuro

Nuevos tratamientos y nuevas pautas

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

One Health

Diagnóstico

Investigaciones en TB

**Dificultades e innovaciones en el control de la
TB durante la pandemia**



Unidad de Investigación en Tuberculosis de
Barcelona

Programa XXV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

15 de noviembre de 2021

9,00-10,40 h **MESA: Impacto de la COVID-19 en la TB**

Moderadores: Àngels Orcau, Andrés Marco

En la clínica

M. Luiza de Souza

Impacto de la COVID-19 en un Laboratorio de Referencia de TB y Micobacteriosis

Fernando Alcaide y M. Clara Moretó

En el control de la TB en España

M. Luisa Aznar

En el programa TB de Barcelona

Joan P. Millet

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

11,10-13,05 h **MESA: SIDA 40 años: mirando al futuro**

Moderadores: Esteban Martínez, Beatriz Mothe

Prevención del VIH y otras ITS en 40 años.

¿Qué hay de nuevo?

M. Jesús Barberá

Infecciones oportunistas en estos 40 años: TB, pneumocystis

María Velasco

Evolución de los tratamientos antirretrovirales

Josep M. Miró

La atención al paciente VIH

M. Luisa Montes

13,05-14,45 h **MESA: Nuevos tratamientos y nuevas pautas**

Moderadores: Virginia Pomar, Antonio V. Moreno

Historia y estado actual del tratamiento de la TB

José A. Caminero

Revisión sistemática y metaanálisis sobre dosis altas de rifampicina para el tratamiento de la TB

Juan Espinosa

Rifapentina en ITL y en TB

Susan Dorman

Nuevos retos en TB resistente. Experiencia en Serveis Clínics

Xavier Casas

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

16,00-18,00 h **MESA: Investigando brotes y aumentos de transmisión de TB en tiempos de COVID**

Moderadores: Juan Bellido, Alexis Sentís

Brote de TB en un centro de internado de discapacitados intelectuales

Luis Borderías

Aprendizajes derivados de la integración de la epidemiología molecular y la genómica

Miguell J. Martínez-Lirola y Darío García de Viedma

End TB : managing TB during the SARS-CoV2 pandemic

Jean P. Zellweger

Tuberculosis in a pandemic year: Portugal 2020

Bernardo Mateiro Gomes

16 de noviembre de 2021

09,00-10,30 h **MESA: One Health**

Moderadores: Xavier Abad, Tomás Montalvo

Prestando atención a la interacción humano-animal-entorno

Júlia Vergara-Alert

TB en la fauna silvestre bajo la perspectiva One Health

Christian Gortazar

Un caso de TB zoonótica poliresistente

Bernat Pérez de Val

Brote de TB bovina en una comarca de Cantabria

Aniceto Blasco e Ismael Esparza

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

11,00-12,45 h **MESA: Diagnóstico**

Moderadores: Montserrat Garrigó,
Julià González

Valor del ADA para el diagnóstico de la TB pleural en escenarios de baja prevalencia: aplicación del machine learning

Alberto García-Zamalloa

Evaluación del Xpert MTB/XDR para la detección de resistencias a isoniácida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea en un área de baja incidencia

M. Teresa Tórtola

¿TB diseminadas en aumento? El caso del Servicio de Infecciosas HUGTIP 2019-2021

Silvia Roure

TB screening in prison with exhaled air

Cecile Magis-Escurra

12,45-14,30 h **MESA: Investigaciones en TB**

Moderadores: Pere J. Cardona,
Alberto García-Basteiro

Diseño de un algoritmo de estadiaje de la TB activa para mejorar el manejo de pacientes a nivel asistencial

Arantxa Romero

Ensayo clínico multicéntrico con dosis altas de rifampicina y moxifloxacino y con linezolid en pacientes con TB pulmonar bacilífera (RML-TB)

Adrián Sánchez-Montalvá

Estudio de fase IIb para explorar la eficacia y seguridad de la administración concomitante de RUTI® con el tratamiento estándar en pacientes con TB pulmonar (CONSTAN)

Cristina Vilaplana y Mercè Amat

Study UNITE4

David A. Barros

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

15,45-17,15 h **MESA: Dificultades e innovaciones en el control de la TB durante la pandemia**

Moderadores: Llanos Roldán,
M. Ángeles Jiménez

Experiencia con TDO para tratar la TB mediante vídeo

M. Carmen Ruiz y Miriam Montoro

La COVID empeora el control de la TB en Atención Primaria

Manuel Linares

Interacción tuberculosis y SARS CoV-2

Jesús Rodríguez

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

Presentación: Joan A. Caylà

Paralelismo y lecciones mutuas entre TB y COVID-19

Kenneth Castro

MESA: Impacto de la COVID-19 en la TB

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

Andrés Marco. *Médico de Familia. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

En la clínica

M. Luiza de Souza

Neumóloga. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona

Correspondencia:

M. Luiza de Souza

E-mail: msouza@vhebron.net

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cifran en 10 millones el número de casos de tuberculosis (TB) en el 2019, entre los que se produjeron un total de 1,2 millones de fallecimientos¹. El 11 de marzo, la OMS declaró la enfermedad por el SARS-CoV2 como una pandemia mundial que desbancó a la TB aportando 1,8 millones de muertes únicamente durante el año 2020². En España, en octubre del 2021 las últimas cifras publicadas fueron 4.977.448 casos de COVID-19 que produjeron un total de 86.827 muertos³.

La interacción entre ambas enfermedades se encuentra bajo vigilancia de la comunidad médica y científica en todo el mundo; no solo porque comparten un grave impacto en la salud global, sino también porque sus similitudes han hecho saltar las alarmas ante la posibilidad de encontrarnos ante un nuevo dúo maldito tal y cual pasó con el SIDA.

Tuberculosis y COVID-19 son enfermedades infecciosas de transmisión aérea. Afectan mayoritariamente al sistema respiratorio y manifiestan una tríada clásica de síntomas: tos, fiebre y disnea. Esto dificulta inicialmente el diagnóstico diferencial, especialmente en países con alta incidencia de tuberculosis, lo que hace temer un incremento en el retraso diagnóstico y en el inicio del tratamiento.

El incremento exponencial de casos de COVID-19 en las diferentes olas obligó a reasignar los recursos sanitarios tanto humanos como económicos, lo que provocó la suspensión de los servicios de atención médica de rutina. Todos los esfuerzos

se destinaron a la lucha contra el COVID-19; los programas comunitarios de prevención de enfermedades y promoción de la salud fueron dramáticamente afectados⁴. En España, el 15 de marzo a las 00:00 horas se decretó el confinamiento domiciliario en todo el país. Los servicios de neumología, medicina infecciosa, preventiva y microbiología se vieron desbordados por la pandemia. La mayoría de los programas de detección de TB en comedores públicos, albergues y centros de deshabitación de drogas fueron paralizados, así como los estudios de contacto de TB de los familiares cercanos y del entorno laboral⁵.

Una encuesta realizada en diferentes hospitales y unidades de TB en España describió cambios sustanciales en la atención clínica de pacientes con TB durante la pandemia: las visitas de seguimiento se cancelaron o retrasaron en el 76,9% así como los programas de detección de contactos domésticos sufrieron cambios en el 53,8% de los centros que respondieron a la encuesta. El estudio también puso de manifiesto que los pacientes diagnosticados durante el año 2020 presentaron con mayor frecuencia lesiones bilaterales en la radiografía de tórax y hubo un incremento de la infección TB latente en los contactos familiares de edad pediátrica indicando un incremento en el retraso diagnóstico y en la transmisión intrafamiliar⁶.

Los datos provisionales compilados por la OMS en 84 países durante el año 2020 indican una reducción en la atención por TB en 1,4 millones de personas en comparación con el año 2019; (21%). La OMS estima que las interrupciones al acceso a

la atención sanitaria podrían causar un exceso de medio millón más de muertes por TB⁷.

La convergencia de las dos enfermedades, TB y COVID-19, parece indicar un escenario pesimista: ¿puede la infección por SARS-CoV-2 reactivar la TB? ¿Es la TB latente o activa un factor de riesgo de infección y progresión a neumonía grave por COVID-19? ¿Qué impacto tiene en la mortalidad la coincidencia de ambas enfermedades?

La primera cohorte de pacientes con diagnóstico de TB (incluidas las secuelas posteriores al tratamiento) y COVID-19 publicada por la *Global Tuberculosis Network* observó que de los 49 pacientes incluidos, 53% tenían antecedente de TB, casi un tercio se diagnosticaron de COVID-19 antes de la TB y el 18% se diagnosticaron simultáneamente. Los autores reconocen la posibilidad de que el diagnóstico de COVID-19 se hiciera antes de la TB por el inicio agudo de los síntomas provocados por el SARS-CoV-2 además de la alarma generada por la pandemia que determinó el acceso rápido a exámenes radiológicos y posterior descubrimiento de TB subyacente. Sin embargo, no pudieron excluir que la infección por SARS-CoV-2 o los medicamentos utilizados pudieran haber acelerado la progresión de una infección tuberculosa preexistente a la enfermedad vírica⁸.

En otro estudio observacional de casos y controles publicado en Shenyang, China encontraron que los antecedentes de tuberculosis (tanto de TB activa como de TB latente) son un factor de riesgo importante para la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con TB o infección latente fueron más susceptibles al SARS-CoV-2, así como el desarrollo y la progresión de los síntomas de COVID-19 fueron más rápidos y severos. Los autores remarcan que la TB debe evaluarse cuidadosamente en el momento de la admisión y el manejo del paciente con neumonía; las estrategias terapéuticas deben ajustarse en consecuencia para prevenir el rápido desarrollo de complicaciones graves de la COVID-19⁹.

En un reciente estudio en que se analizaron 2 cohortes de pacientes fallecidos por COVID-19 y TB (enfermedad activa o secuelas) concluyeron que la TB podría no ser un determinante importante de la mortalidad ya que esta fue más frecuente en pacientes ancianos con presencia de comorbilidades. Los inmigrantes en este estudio tuvieron una mortalidad más baja, probablemente debido a su menor edad y menor número de comorbilidades. Sin embargo, subrayan los autores, en entornos donde las formas avanzadas de TB ocurren con frecuencia y son causadas por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos, se pueden esperar tasas de mortalidad más altas en individuos jóvenes¹⁰.

Los países con una alta carga de TB tienen una gran cantidad de pacientes con secuelas pulmonares posteriores a la TB y hasta el momento se desconoce el resultado de la COVID-19 en tales pacientes. Estos pacientes merecen una evaluación adicional, dado el efecto potencial tanto de la TB como del COVID-19 en la función respiratoria, la calidad de vida y la posterior necesidad de rehabilitación respiratoria.

En la lucha contra la pandemia COVID-19 no debemos olvidar sospechar y manejar adecuadamente la TB. Las lecciones aprendidas durante décadas de lucha contra la tuberculosis han sido clave para coordinar los sistemas de control de la COVID-19. Ahora también es momento de aprovechar las sinergias, y aplicar los avances científicos logrados durante estos meses para impulsar los esfuerzos en la erradicación de la tuberculosis que aún seguirá siendo una de las principales causas infecciosas de muerte en todo el mundo, una vez controlada la pandemia.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
2. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Worldometers COVID-19 Coronavirus Pandemic. www.worldometers.info/coronavirus. Date last updated: October 12, 2021.
4. Khan MS, Rego S, Rajal JB, Bond V, Fatima RK, Isani AK, Sutherland J, Kranzer K. Mitigating the impact of COVID-19 on tuberculosis and HIV services: A cross-sectional survey of 669 health professionals in 64 low and middle-income countries. *PLoS One*. 2021 Feb 2;16(2):e0244936. doi: 10.1371/journal.pone.0244936. eCollection 2021.
5. Comella-Del-Barrio P, De Souza-Galvão ML, Prat-Aymerich C, Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *Arch Bronconeumol*. 2021 Apr;57:5-6. doi:10.1016/j.arbres.2020.11.016. Epub 2020 Dec 25.
6. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Sánchez Martínez F, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis*. 2021 Jul;108:300-305. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.075. Epub 2021 Apr 27.
7. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020>
8. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020 Jul 9;56(1):2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020. Print 2020 Jul.
9. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv* 2020; preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>
10. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: preliminary analysis of deaths occurring in 69 2 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020 Jul-Aug;26(4):233-240. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.002. Epub 2020 May 14.

Impacto de la COVID-19 en un Laboratorio de Referencia de Tuberculosis y Micobacteriosis

Fernando Alcaide, M. Clara Moretó

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge – IDIBELL. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Fernando Alcaide

E-mail: falcaide@bellvitgehospital.cat

Introducción

La pandemia por la COVID-19 ha supuesto, entre otras muchas cosas, un desafío para los servicios de salud a nivel mundial, alterando gravemente la atención de muchas enfermedades, especialmente crónicas¹. Entre ellas, las enfermedades transmisibles y, concretamente el impacto directo en el abordaje y control de las enfermedades causadas por las micobacterias, como es la tuberculosis². Se prevé que el número de pacientes coinfectados con COVID-19 y tuberculosis se ha ido incrementado según avanza la pandemia viral. Ello ha llegado a ser de tal magnitud, que se ha estimado un aumento de las muertes por tuberculosis de un 8–14%³. Este aumento previsto se debe en gran parte al retraso en el diagnóstico y tratamiento de nuevos casos de tuberculosis debido a la focalización en la asistencia a los pacientes con COVID-19 y en las medidas adoptadas para la contención de la transmisión del SARS-CoV-2²⁻⁴.

Al comienzo de la pandemia, existió la necesidad de trabajar en laboratorios con un nivel de bioseguridad³. Así los laboratorios de Micobacterias fueron utilizados para el procesamiento inicial de las muestras en el diagnóstico etiológico de la COVID-19. Esto conllevó la utilización de gran parte de los recursos humanos y de instrumentación para estas funciones. El 12 de mayo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) instó a los Estados miembros a mantener los servicios esenciales para las personas afectadas por la tuberculosis durante la pandemia de la COVID-19⁵.

El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la COVID-19 en el diagnóstico micobacteriológico en un laboratorio de referencia en Cataluña, en un área de baja incidencia de tuberculosis.

Material y método

Estudio retrospectivo y comparativo de dos periodos de un año cada uno, sin COVID-19 (marzo de 2019 a febrero de 2020) y con COVID-19 (marzo de 2020 a febrero de 2021). Se analizó el número

de muestras clínicas recibidas, pacientes estudiados y los resultados de sus pruebas micobacteriológicas: microscopía, cultivo, pruebas de sensibilidad, PCR de tuberculosis y detección de la infección tuberculosa latente mediante IGRA (QuantiFERON). Todos los datos fueron anonimizados y registrados en una base de datos específica.

Resultados

El análisis comparativo de positividad mensual de los cultivos micobacteriológicos por muestras y pacientes, entre ambos periodos, se muestra de forma resumida en la tabla 1.

En el periodo de estudio sin COVID-19, de los pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar, el 68,6% tuvieron baciloscopia positiva, frente al 77,3% en el periodo con COVID-19 ($p=0,477$), y el porcentaje de PCR de tuberculosis positivas descendió del 19,2% al 15,6% ($p=0,371$). El número de pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea para *M. tuberculosis complex* y de IGRAs solicitados, disminuyó de 166 a 116 (30,1%) y de 3.639 a 2.447 (32,8%), respectivamente.

Conclusiones

En general, se observó una disminución importante del número de muestras procesadas en el periodo con COVID-19 (marzo de 2020 a febrero de 2021), si bien la porcentaje de positividad global obtenida fue similar. No obstante, en marzo de 2020, coincidiendo con el auge de la COVID-19 y confinamiento en España, aparte de la disminución de la actividad (muestras y pacientes), hubo una disminución significativa en la positividad de las pruebas y pacientes diagnosticados de tuberculosis y micobacteriosis. Este rendimiento diagnóstico se recuperó parcialmente en los meses de junio y julio de 2020.

Un aspecto relevante fue el incremento global en la detección bacilosκόica de los casos de tuberculosis pulmonar durante el periodo COVID-19, aunque sin alcanzar la significación estadística. En conclusión, teniendo en cuenta que la situación

Mes	Año	Muestras			Pacientes		
		N	Cultivos Positivos (%)	P	N	Cultivos Positivos (%)	P
MAR	2019	540	30 (5,6)	0,003	356	18 (5,0)	0,037
	2020	329	5 (1,5)		235	4 (1,7)	
ABR	2019	478	24 (5,0)	0,774	279	10 (3,6)	0,565
	2020	215	12 (5,6)		124	6 (4,8)	
MAY	2019	518	16 (3,1)	0,973	310	7 (2,3)	0,821
	2020	329	10 (3,0)		196	5 (2,6)	
JUN	2019	439	11 (2,5)	0,067	272	5 (1,8)	0,153
	2020	396	19 (4,8)		231	9 (3,9)	
JUL	2019	524	23 (4,4)	0,278	283	10 (3,5)	0,556
	2020	367	22 (6,0)		218	10 (4,6)	
AGO	2019	394	16 (4,1)	0,591	192	6 (3,1)	0,932
	2020	301	10 (3,3)		184	6 (3,3)	
SEP	2019	368	9 (2,5)	0,686	194	4 (2,1)	0,932
	2020	373	11 (3,0)		208	4 (1,9)	
OCT	2019	568	13 (2,3)	0,805	297	7 (2,4)	0,747
	2020	432	11 (2,6)		254	5 (1,1)	
NOV	2019	504	18 (3,6)	0,783	260	10 (3,9)	0,249
	2020	437	17 (3,9)		240	5 (2,0)	
DIC	2019	466	18 (3,9)	0,818	231	9 (3,9)	0,920
	2020	451	19 (4,2)		241	10 (4,2)	
ENE	2020	499	19 (3,8)	0,561	256	8 (3,1)	0,950
	2021	394	18 (4,6)		200	6 (3,0)	
FEB	2020	560	30 (5,4)	0,365	292	15 (5,1)	0,235
	2021	459	19 (4,1)		256	8 (3,1)	
TOTAL	NO-COVID	5858	227 (3,9)	0,966	3084	109 (3,3)	0,428
	SI-COVID	4483	173 (3,9)		2487	78 (3,0)	

pandémica comprometió la disponibilidad de recursos humanos y materiales, a pesar de la disminución de muestras y pacientes, la carga de trabajo total (COVID y no COVID) aumentó aunque ello no impidió el mantenimiento de la eficacia diagnóstica general en micobacteriología.

Bibliografía

1. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, *et al.* Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: a global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 965–967. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.042
2. World Health Organization. COVID-19 Significantly Impacts Health Services for Noncommunicable Diseases. www.who.int/news-room/detail/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases.
3. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, *et al.* The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J*. 2020; 56: 2001718. doi:10.1183/13993003.01718-2020.
4. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, *et al.* Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 2709–2712. doi:10.3201/eid2611.203163.
5. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Information Note: Tuberculosis and COVID-19. www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf.

Impacto de la pandemia por COVID-19 en el manejo de tuberculosis en España

M. Luisa Aznar

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

Correspondencia:

M. Luisa Aznar

E-mail: maznarru@gmail.com

Durante los últimos años ha existido una disminución de la incidencia de la tuberculosis (TB), sin embargo, se estima que durante los próximos años habrá un aumento de casos a consecuencia de las medidas realizadas para controlar la pandemia por COVID-19¹. El objetivo del estudio es el de evaluar el impacto de la pandemia por COVID-19 en el manejo y en las características de los pacientes con TB en España.

Metodología

Se realizó una encuesta estructurada en relación a los cambios en el manejo de pacientes con TB durante los primeros meses de pandemia, en la que se realizaban preguntas en relación a los siguientes temas: modificaciones en el equipo de trabajo, diagnóstico de COVID-19, modificaciones en los lugares de hospitalización de los pacientes con TB, modificaciones en las pruebas diagnósticas de pacientes con TB, modificaciones en el seguimiento, modificaciones en el tratamiento y modificaciones en el estudio de contactos. Además se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes >18 años diagnosticados de una TB activa en dos periodos de tiempo diferentes: del 15 marzo al 30 junio de 2019 y del 15 marzo al 30 junio de 2020. Se revisaron las comorbilidades; características demográficas, radiológicas y microbiológicas; tratamiento y seguimiento (durante el primer mes) y el estudio de contactos de todos los pacientes y se compararon entre ambas cohortes. Se calculó la incidencia anual (considerando la población total cubierta por los hospitales que incluyeron pacientes) y se comparó entre ambos periodos de tiempo. Se invitó a participar a varios centros españoles con atención habitual de pacientes con TB.

Resultados

Encuesta

Un total de 13 hospitales contestaron la encuesta, 10 de ellos con una Unidad específica de TB. El número de trabajadores se redujo en 3 (30%) de las Unidades de TB y 7 (70%) refirieron

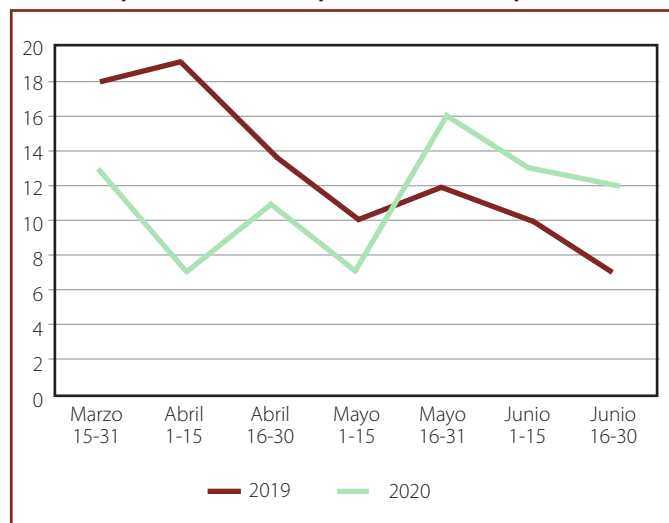
cambios en la rutina de trabajo (principalmente cancelación de reuniones o cambio a reuniones telemáticas). En cuanto al cribado de SARS-CoV-2, se realizó en todos los pacientes con TB en 3 (23,1%) centros, sólo en pacientes con síntomas compatibles en 5 (38,5%) centros y no fue realizado en otros 5 (38,5%) centros. En 12 (92,3%) centros la hospitalización de los pacientes con TB se realizó en salas diferentes, dependiendo si existía una co-infección por SARS-CoV-2, aunque el equipo tratante fue el mismo en 12 (92,3%) centros. Tres (23,1%) centros describieron retraso en la realización de pruebas de laboratorio y 11 (84,6%) en el acceso a otros exámenes diagnósticos. En 10 (76,9%) centros las visitas de seguimiento fueron canceladas o retrasadas. En relación al estudio de contactos, 7 (53,8%) centros refirieron modificaciones (retraso y/o cancelación). Ningún centro refirió haber tenido problemas con el acceso a medicación antituberculosa.

Comparación de los pacientes con TB entre 2019 y 2020

Un total de 169 pacientes fueron diagnosticados de una TB activa en los dos periodos de tiempo, 90 en 2019 y 79 en 2020. La tasa de incidencia fue de 10,25 y 9,31 por 100.000 personas-año en 2019 y 2020 respectivamente, con una razón de tasas de 1,14 (95%CI (0,84-1,54); p=0,442). Al dividir por periodos de tiempo, observamos que, durante el confinamiento, la tasa de incidencia en 2020 fue menor a la de 2019 (Razón de tasa de incidencia: 1.61 (95% CI (1.03-2.52); p=0,04). El número de pacientes con TB activa diagnosticado a lo largo de los dos periodos de tiempo se muestra en la Figura 1.

Los pacientes diagnosticados en 2020 presentaron más frecuentemente lesiones bilaterales en la radiografía de tórax que los pacientes diagnosticados en 2019 (56.5% vs. 27.1%, p=0.004). De los 59 pacientes cribados para SARS-CoV-2 en 2020, ninguno de ellos estaba co-infectado. Sin embargo, 19 (24,1%) fueron aislados en domicilio. El número de visitas de seguimiento en pacientes diagnosticados en 2020 fue menor (Mediana de 2 vs.

Figura 1. Número de pacientes diagnosticados de una infección por TB en ambos periodos de tiempo.



1 visita, $p=0.002$) con un mayor número de visitas telefónicas. En el estudio de contactos se observó un mayor porcentaje de

Infección Tuberculosa Latente (ITL) y TB activa entre los niños que fueron contactos de pacientes con TB activa en 2020 en comparación a los de 2019 (57.7% vs. 5.3%, $p<0.001$).

Conclusiones

La pandemia por COVID-19 ha causado cambios importantes en la atención de pacientes con TB. Los pacientes diagnosticados de TB pulmonar durante 2020 presentaban formas más extensas que los diagnosticados en 2019. El aumento en los casos de ITL y TB activa en los niños contactos de pacientes con TB en 2020 refleja un aumento de la transmisión derivada de las medidas anti-COVID. La situación vivida puede ser una oportunidad para implementar lecciones aprendidas.

Bibliografía

1. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, *et al.* Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2020

Impacto de la COVID19 en el programa de tuberculosis de Barcelona

Joan-Pau Millet^{1,2,3}, Raquel Prieto¹, Pere Simón¹

¹Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ²Serveis Clínics. Barcelona. ³CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona. España.

Correspondencia:

Joan-Pau Millet

E-mail: juampablomillet@gmail.com

Cada vez tenemos más evidencias sobre el impacto que está teniendo la COVID-19 en la morbilidad de la tuberculosis (TB) a nivel global. El último reporte de la OMS estima una caída en el número de nuevos casos de TB notificados del 18% durante el año 2020 en el mundo comparado con el 2019, lo que significa pasar de 7,1 millones en el 2019 a los 5,8 durante el 2020, niveles que no se veían desde el 2012. Estas cifras se alejan aún más de los 10 millones de casos estimados, aumentando la brecha o GAP 1/3 que ya existía entre los casos notificados y los estimados. Más aún, los datos observados hasta junio del 2021 no anticipan mejoras en este sentido. La reflexión, con o sin COVID-19, viene a ser la

misma... es intolerable la falta de acceso a los servicios sanitarios para más de 1/3 de las personas con TB y que una enfermedad prevenible y curable siga siendo en el siglo XXI, una de las que mayor número de casos y muertes produce.

Lo que temíamos se confirma también con los últimos datos respecto a mortalidad, donde la reducción en el acceso en el diagnóstico y el tratamiento de la TB ha resultado en un aumento de la mortalidad desde los 1,4 millones en el 2019 a 1,5 durante el 2020. Este aumento se podría asociar a la COVID-19 y supone un incremento del 7% respecto al año anterior, centrándose sobre todo en países subsaharianos y del sudeste asiático. También

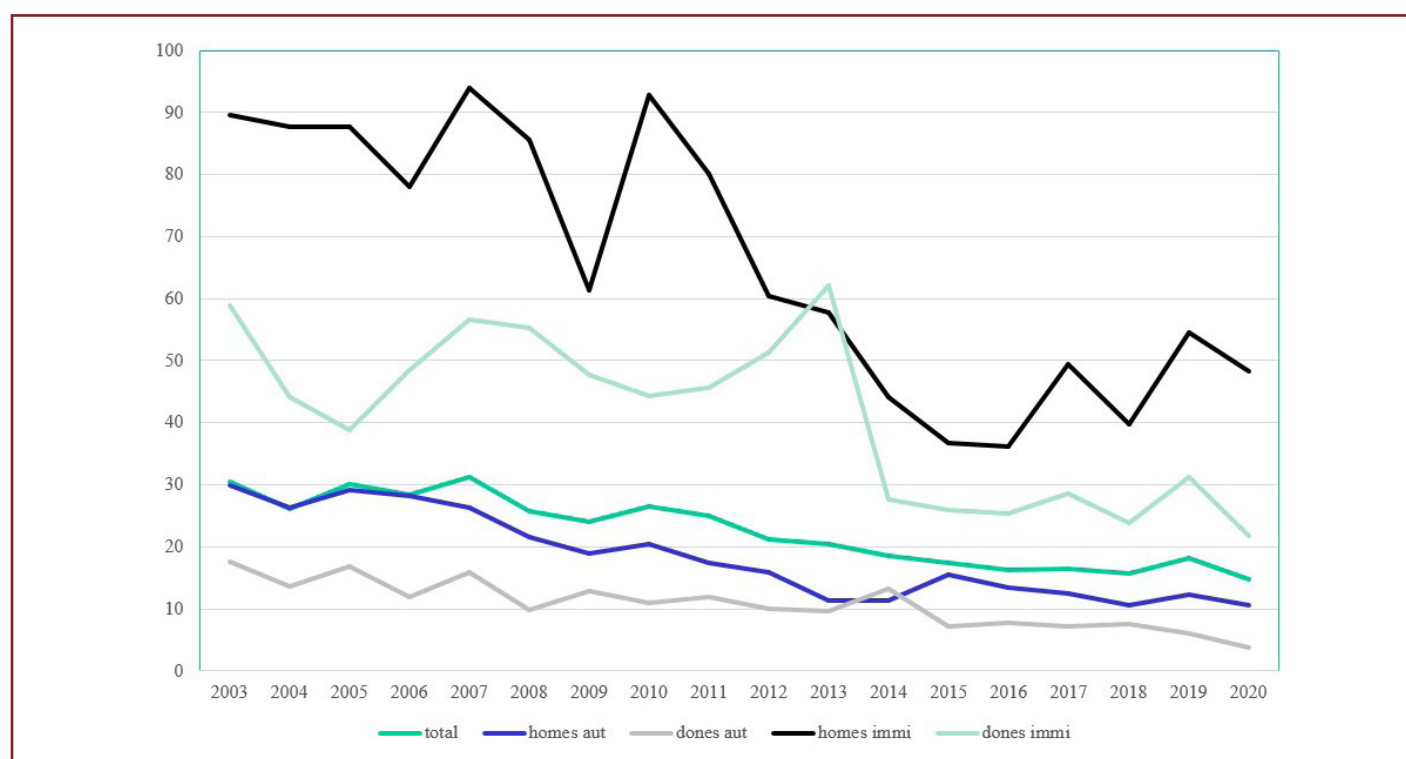
se estima en una reducción del 15% durante el 2020 el número de personas que tuvieron acceso a tratamiento para TB multiresistente, donde el acceso de por sí ya suele estar ampliamente limitado, y una disminución del 21% en la proporción de personas tratadas de infección TB latente. Todo ello, junto a la disminución del gasto en diagnóstico, prevención y tratamiento desde los 5,8 a 5,3 billones de dólares, hace temer un empeoramiento aún mayor de estos datos para los años 2021 y 2022, especialmente entre los países más empobrecidos.

La gran cuestión radica ahora en saber que está pasando con el control de la TB a nivel local tanto en países de alta como de baja incidencia y concretamente entre los colectivos más vulnerables a padecer TB. Es en el ámbito local donde se han de desarrollar y fortalecer los programas de TB para llevar a cabo acciones de prevención y control dirigidas a su población. En el año 2020 en Barcelona ciudad se han detectado un total de 438 casos de TB de los cuales 244 eran residentes, lo que ha representado una incidencia de 14,7 casos por 100.000 habitantes, un 19% inferior respecto al año 2019. Esta disminución, que es similar a la estimada por la OMS en su último informe, se asociaría no tanto a la subnotificación de la enfermedad o al uso de la mascarilla o la distancia social sino probablemente sobre todo a la limitación de movimientos poblacionales y viajes internacionales.

En cuanto a las características de los casos, respecto al 2019, durante el 2020 la enfermedad ha disminuido un 12% en hombres y hasta un 32% en mujeres y sigue predominando en varones (68,4%) respecto a las mujeres (31,6%). Cabe destacar las grandes diferencias que existe en incidencia según se considere el país de origen según sexo por lo que observamos que la tendencia del 2020 indica que han aumentado aún más las desigualdades entre personas autóctonas e inmigrantes (Figura 1). En este sentido, si observamos las tasas estandarizadas, la incidencia de TB en mujeres autóctonas durante el 2020 fue de 3,9 casos por 100.000 habitantes y en hombres inmigrantes de 59,3, unas 16 veces superior, cuando esta razón era de 6 veces superior en el año 2012. Respecto a los principales factores de riesgo de tener TB durante el 2020 han continuado siendo el tabaco, el alcohol y la exclusión social, sobretudo en hombres que sin duda deberían ser abordados de forma integral para mejorar el control de la TB.

El centrar los todos los esfuerzos en recursos humanos y económicos en la COVID-19, ha hecho que muchos de los datos de variables esenciales no se hayan recogido desde los sistemas de vigilancia epidemiológica, dejándonos ciegos en muchas ocasiones para poder saber qué está pasando realmente con el control de la TB. Aunque el GAP del que habla la OMS a nivel global probablemente apenas existe en nuestro contexto, donde

Figura 1. Incidencia de la tuberculosis por sexo y país de nacimiento. Barcelona 2003-2020.



se cuenta con un programa de prevención y control de la TB con más de 30 años de experiencia, en Barcelona observamos un retraso en la notificación de la enfermedad del 10% en el primer mes de la primera y segunda olas de la COVID-19. Más aún, debería analizarse con cautela si ha existido un subdiagnóstico de formas paucibaciliares y paucisintomáticas sobretudo entre personas con TB extrapulmonar. Actividades de control como el estudio de contactos en pacientes con TB pulmonar bacilífera han disminuido en la ciudad del 90% al 36% y la detección de brotes epidémicos durante el 2020 ha sido la más baja desde que existen registros. Respecto al retraso diagnóstico que es en parte gran responsable de perpetuar la transmisión comunitaria, puede haberse visto afectado y analizaremos que ha sucedido tanto en las formas pulmonares como extrapulmonares. Actividades esenciales como los cribados en poblaciones con altas incidencias se han visto también enormemente afectados por la COVID-19, lo que, junto a todos los indicadores comentados, podría hacer aumentar la incidencia de TB en un futuro cercano.

Al igual que para el control de la COVID-19 se han empleado herramientas clásicas de la TB como el estudio de contactos

o el cribado, es hora de aplicar sobre esta lo aprendido y desarrollado en la pandemia. Lo que no hay duda es que el impacto global de la TB acabará afectando en breve a nivel local. Lo que habrá que ver es hasta qué punto, y estar preparados reforzando la vigilancia epidemiológica y extender las actividades de prevención y control para que lleguen a toda la población, poniendo la máxima atención sobre todo a los colectivos más necesitados.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2021. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Tuberculosis (who.int)
- Cayla JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011; 9:127
- Català M, *et al.* Extract-Analysis section. Analysis and prediction of COVID-19 for European Union and other countries. BIOCOMSC
- Dookie N, *et al.* Tuberculosis elimination in the Era of COVID-19: a moving target. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 14.
- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. Global TB Programme, World Health Organization, Switzerland. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020 (medrxiv.org)

MESA: SIDA 40 años: mirando al futuro

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Internista. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*
Beatriz Mothe. *Infectóloga. Servicio de Enfermedades Infecciosas e Institut de Recerca de la SIDA. IrsiCaixa.*
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Prevención del VIH y otras ITS en 40 años. ¿Qué hay de nuevo?

M. Jesús Barberá

Internista. Unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

M. Jesús Barberá

E-mail: mbarbera@vhebron.net

Desde el primer caso conocido en España en 1981, la epidemia del sida (de síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se fue propagando de forma exponencial por el mundo hasta alcanzar niveles impensables. En 1982 ya había evidencia de que la transmisión se producía a través de la sangre o fluidos sexuales y en 1983 se identificó el agente causal. Desde entonces, el objetivo de lucha contra la infección ha sido imparable. En España la epidemia irrumpió de forma predominante en personas que se inyectaban drogas (PID) por vía venosa y, en aquella época, el diagnóstico de la infección comportaba un pronóstico infausto. En 1994 se produjo en España el mayor número de muertes por sida convirtiéndose en la primera causa de muerte en algunos grupos de edad¹.

En aquellos primeros años, sin disponibilidad de fármacos antivirales efectivos, la prevención se constituyó en la única herramienta disponible para el control de la infección. Así, la implementación de estrategias de reducción de daños, como los programas de intercambio de jeringuillas, permitió la reducción progresiva de los nuevos casos hasta conseguir los niveles tan bajos de transmisión en PID actualmente en nuestro medio¹. El cambio legislativo que, a mediados de los 80, obligó a la realización de pruebas de cribado a los productos derivados de la sangre de los donantes hizo que los casos diagnosticados en personas receptoras de transfusiones sanguíneas o hemoderivados en los primeros años de la epidemia disminuyeran drásticamente hasta convertirse en un mecanismo de transmisión actual prácticamente inexistente en España y la mayor parte del mundo. El pésimo pronóstico que comportaba el diagnóstico influyó también en

las pautas de comportamiento sexual, como consecuencia del miedo a adquirir la infección, y las campañas que promocionaban el uso de preservativo fueron muy efectivas en aquellos primeros años. En cuanto a la transmisión vertical, el primer hito fue la demostración de la eficacia de la administración de AZT perinatal en la reducción de casos en recién nacidos. La incorporación de los cribados sistemáticos de VIH y otras infecciones en el embarazo, junto al tratamiento de la gestante y el control del neonato, han llevado a que la transmisión vertical sea una rareza actualmente en nuestro medio¹. La incorporación de técnicas como el lavado de semen en casos de parejas heterosexuales en las que el varón estaba infectado, y la posterior disponibilidad de tratamiento antirretroviral (TAR) efectivo, permitió la posibilidad de planificar embarazos, en parejas serodiscordantes, sin riesgo de transmisión a la futura gestante. Otra estrategia que se implantó con la llegada de fármacos antirretrovirales eficaces fue la profilaxis postexposición (PPE), con el uso de 3 fármacos durante 1 mes, estableciéndose como una herramienta preventiva para aquellos casos de probable exposición incidental al VIH por vía sexual o parenteral.

Sin embargo, a pesar del esfuerzo invertido en prevención, la epidemia continuaba descontrolada. En 1996 se reportaron los primeros datos de eficacia de la terapia antirretroviral triple, lo que significó un antes y un después en la progresión de la enfermedad y el pronóstico de las personas infectadas. Pero no fue hasta 20 años después, tras el desarrollo de múltiples fármacos, cada vez más seguros, simples y eficaces, que no se implantó la estrategia de tratamiento como prevención tras demostrarse que

una persona infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral y con una carga vírica indetectable no transmitía la infección (indetectable=intransmisible)². Tras la progresiva implementación del tratamiento precoz, lo más próximo posible tras el diagnóstico, se ha constatado una tendencia a la estabilización en los nuevos diagnósticos de VIH, también en nuestro país desde 2016, apuntando al beneficio del tratamiento en la reducción de la transmisión^{1,2}. En 2014 ONUSIDA estableció la estrategia 90-90-90 como un objetivo a alcanzar para 2020: conseguir que un 90% de las personas infectadas sean diagnosticadas, que el 90% de los pacientes diagnosticados estén en tratamiento y que el 90% de las personas en tratamiento estén indetectables³. Para conseguir estas metas, ONUSIDA recomienda aumentar el número de personas que se realizan la prueba diagnóstica y combinar 2 o más estrategias preventivas con una de ellas incluyendo el TAR³. En este sentido, se ha hecho un esfuerzo en la promoción de la realización de los test diagnósticos, así como en la difusión y distribución gratuita de test rápidos en servicios de Urgencias, centros de ITS, organizaciones comunitarias y oficinas de farmacia.

A pesar de ello, el porcentaje de retraso diagnóstico (menos de 350 CD4 al diagnóstico) en España continúa inaceptablemente elevado, de un 46% en 2019 (mayor en mujeres, personas mayores de 50 años, PID e inmigrantes), lo que indica que queda mucho por mejorar en el diagnóstico precoz¹. En este sentido, el incremento progresivo de las infecciones de transmisión sexual (ITS) notificadas desde 2000 y, más aún, desde 2010 podría incidir de forma negativa en la transmisión del VIH, por lo que su detección y tratamiento precoces son esenciales en la prevención del VIH⁴. La prevención y el control de las ITS es parte esencial de una estrategia combinada de prevención del VIH, hoy en día de transmisión mayoritaria a través de relaciones sexuales, especialmente entre hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) en los que se produce el porcentaje más elevado de nuevos diagnósticos^{1,4}.

En 2007 se empezaron a conocer datos sobre la eficacia de la profilaxis pre-exposición al VIH (PrEP) y en 2012 la FDA autorizó su uso como estrategia de prevención. Estudios posteriores demostraron su beneficio de forma rotunda y, desde noviembre de 2019, se aprobó su financiación en España. Quedó autorizada como parte de un conjunto de medidas de prevención del VIH para personas con alto riesgo de infección que incluye el cribado de las ITS, consejo sobre reducción del riesgo y promoción del uso de preservativo^{4,5}. Actualmente en España hay casi 9000 personas en PrEP, unas 5000 de ellas en Cataluña, siendo el 93% de sus usuarios HSH y con un alto nivel de adherencia. En el primer año de implementación se han identificado sólo tres casos de

seroconversión, lo que representa una tasa de incidencia de 1.4 casos por cada 100 personas-año, lo que demuestra su eficacia para personas con alto riesgo de infección⁵.

En la búsqueda de conseguir una estrategia de prevención definitiva, se continúa investigando en el desarrollo de una vacuna preventiva de la infección. Hasta ahora, los resultados obtenidos han sido limitados y con frecuencia desalentadores. El estudio Mosaico, actualmente en curso, es un ensayo clínico fase 3 en el que se evalúa la eficacia de un mosaico de diferentes genes que codifican proteínas de VIH potenciadas con la proteína gp140, también asociada a inmunógeno, con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria frente a diversos subtipos de VIH. Participan en él varios centros españoles con otros países europeos y las Américas. Se esperan sus primeros resultados para finales de 2023 o principios de 2024.

En resumen, en 40 años de epidemia las estrategias preventivas del VIH se han ido adaptando a los cambios epidemiológicos, al conocimiento científico y a los recursos disponibles. La prevención, enmarcada en el objetivo de ONUSIDA "90-90-90" ha de ser combinada e incluir, además del fomento de uso de preservativo, un diagnóstico y tratamiento precoz del VIH y otras ITS, así como la promoción de la PPE y reforzar la PrEP hasta que se obtenga una vacuna preventiva efectiva.

Bibliografía

1. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov. 2020. https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
2. Division of HIV/AIDS Prevention. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence of HIV Treatment and Viral Suppression in Preventing the Sexual Transmission of HIV. Disponible en <https://www.cdc.gov/hiv/risk/art/evidence-of-hiv-treatment.html> (último acceso el 24 de octubre de 2021).
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
4. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PROFILAXIS_PRE-EXPOSICION_VIH.pdf
5. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. SiPrEP. Implementación de la profilaxis preexposición (PrEP) en el sistema nacional de salud. Informe de situación. Octubre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/PrEP_Octubre_21.pdf

Infecciones oportunistas en estos 40 años: Tuberculosis, *Pneumocystis*

María Velasco

Infectóloga. Hospital Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

Correspondencia:

María Velasco

E-mail: mvelascoa@salud.madrid.org

La tuberculosis y el *Pneumocystis* son dos de las principales infecciones oportunistas, tanto por su presencia histórica en la infección por VIH como por su incidencia y comorbilidad.

Pneumocystis

La neumonía por *Pneumocystis* (PCP) fue la primera infección oportunista descrita. Los primeros casos de sida que se comunicaron en el mundo el 5 de junio de 1981 fueron 5 pacientes HSH en Los Ángeles con neumonías por este microorganismo entre otras enfermedades oportunistas. Desde ese momento, la incidencia de PCP fue en aumento hasta convertirse en el evento definitorio de sida más frecuente, presente en 62% de pacientes en los años 80. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 200/mL, la neumonía por *Pneumocystis* estaba presente en casi el 80% de los pacientes con infección por VIH. La letalidad de la PCP en estos primeros años de la epidemia podía superar el 25%. La demostración en 1990 de que el uso precoz de esteroides en pacientes con insuficiencia respiratoria disminuía la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica supuso un paso importante para controlar la neumonía por PCP.

Otro hecho que contribuyó a su importante morbi-mortalidad fue que la PCP se manifestaba de forma más insidiosa y se registraban más reacciones adversas al tratamiento con cotrimoxazol en pacientes con sida que en pacientes con otros tipos de inmunosupresión.

Por todos estos motivos, surge la necesidad de utilizar tratamientos preventivos frente a la infección; primero se empleó pentamidina en aerosol y posteriormente cotrimoxazol, que se posicionó pronto como el fármaco de elección. Las primeras guías de profilaxis de PCP en personas con VIH se publican en 1989. La quimioprofilaxis de la PCP fue tremendamente efectiva tanto en profilaxis primaria como secundaria, por lo que otras enfermedades tomaron el relevo como infección oportunista más frecuente en los años 90. Sin profilaxis secundaria, el 50% de los pacientes con PCP recidivaban en 6 meses. Con la llegada del

“tratamiento antiviral de gran eficacia” en 1996 y la consiguiente mejora inmunológica se plantea la retirada de la profilaxis. Un elegante ensayo clínico español publicado en 2001 demuestra la posibilidad de retirar la profilaxis secundaria de forma segura en pacientes con linfocitos CD4+ mayores de 200/mL y con la carga viral suprimida.

La incorporación de las herramientas de biología molecular permitió profundizar en el conocimiento de la enfermedad y en 2002 se reclasificó este microorganismo de protozoo a hongo y se cambió el nombre de especie de *P. carinii* a *P. jirovecii*, al demostrarse que este último es el que está presente en el humano. En la actualidad, todavía quedan retos para afrontar en el manejo de la PCP como el uso óptimo de candidinas en el tratamiento.

Tuberculosis

La tuberculosis es una de las enfermedades oportunistas por excelencia en España y en muchas partes del mundo. Sin embargo, no se incluyó como enfermedad diagnóstica de sida hasta la nueva clasificación de los CDC en 1993. Desde ese momento, la tuberculosis en cualquiera de sus formas fue la enfermedad oportunista más frecuente en España.

Son múltiples los retos que ha planteado la coinfección tuberculosis-VIH a lo largo de estos 40 años. Entre los más debatidos se encuentra el tipo de tratamiento antirretroviral a utilizar para evitar interacciones, el momento de inicio del tratamiento de ambas infecciones cuando se diagnostican simultáneamente y el uso de esteroides.

Inicialmente, en los pacientes infectados por VIH con tuberculosis, el tratamiento antiviral (TAR) se demoraba hasta completar los antituberculosos, para evitar interacciones y el síndrome de reconstitución inmune (SRI), pero esta medida daba lugar a progresión de la inmunodeficiencia y en ocasiones muerte. El tema fue evaluado en diversos estudios observacionales realizados en nuestro entorno en 2008 y posteriormente en ensayos clínicos aleatorizados y abiertos realizados principalmente en África y

Asia: SAPIT, CAMELIA y ACTG-5221. Estos ensayos se realizaron en pacientes con tuberculosis pulmonar, baciloscopia positiva y cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 500 cels/ μ L, y mostraron que el inicio precoz del TAR (2 meses de tuberculostáticos) se asoció con una disminución de la mortalidad (RR=0.78; IC95% = 0.63-0.98) y mejor respuesta inmunológica, aunque con un aumento de la tasa de reconstitución inmune. En el ACTG-5221, se observó que el subgrupo de pacientes con cifras basales de linfocitos CD4+ inferiores a 50 cels/ μ L presentaban una reducción del 68% de la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió TAR precoz respecto al que recibió TAR tardío (15,5 *versus* 26,6 muertes/100 pacientes-año, $p=0,02$). Por el contrario, la incidencia de efectos adversos al tratamiento o de SRI fue inferior en el grupo de pacientes que recibió TAR tardío frente al grupo de TAR precoz. Esto datos implicaron un importante cambio en el manejo de la coinfección VIH-tuberculosis, siendo el estándar actual el tratamiento precoz.

Más recientemente, se ha objetivado en ensayos clínicos que el uso de prednisona reduce el riesgo de SRI en tuberculosis, así como los síntomas de SRI grave. Por este motivo, se recomienda su uso preventivo en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+/mL.

Por último, la búsqueda del TAR con menores interacciones y mayor eficacia ha desembocado en la realización de varios

ensayos clínicos en los últimos 10 años (ANRS 12 180 Reflate TB, ANRS 12300 Reflate TB2, INSPIRING) que han evaluado efavirenz, raltegravir y dolutegravir, avalando en este momento el uso de efavirenz.

Quedan abiertos numerosos retos en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH, algunos de los cuales veremos resueltos en los próximos años.

Bibliografía recomendada

- Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989;262:335-339
- Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM *et al*. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159-67
- Rivero A, Pulido F (coordinadores). Recomendaciones de GESIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo 2018). http://www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf (Consultado 10.10.2021).
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, *et al*. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-91.
- Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, *et al*. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018; 379:1915-25.

La atención al paciente VIH

Maria Luisa Montes Ramírez

Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación del HULP (IdiPAZ), Madrid.

Correspondencia:

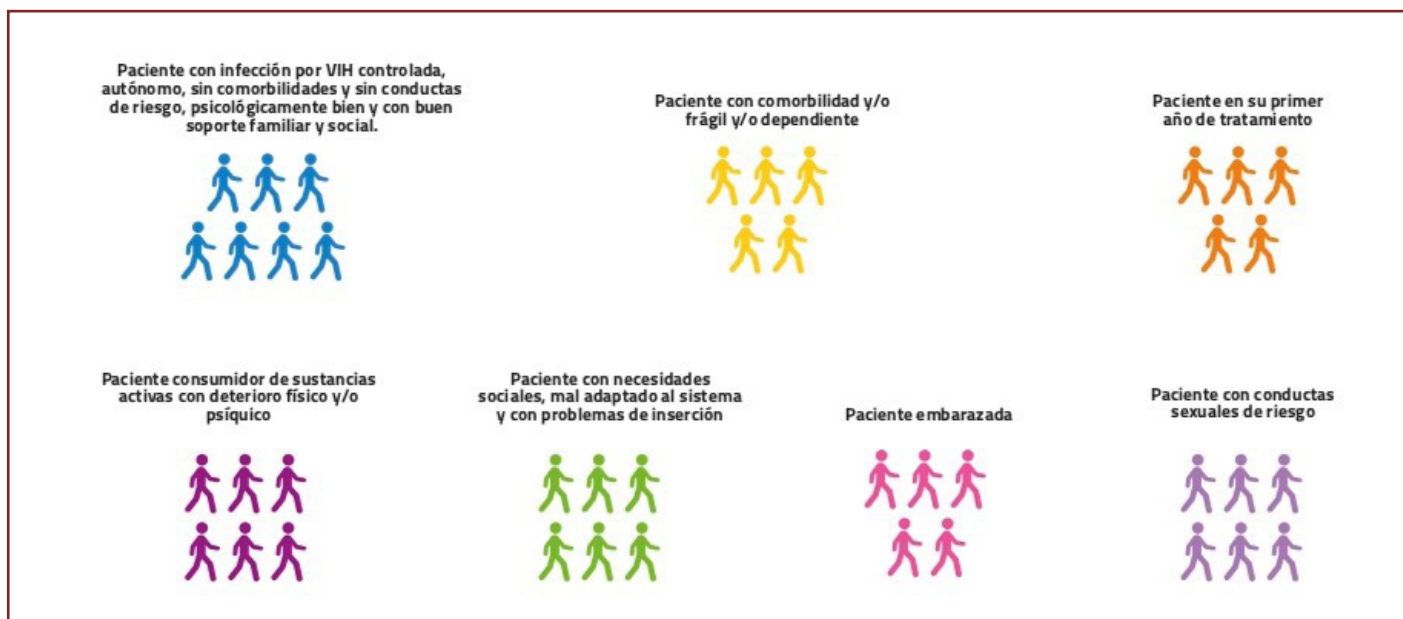
Maria Luisa Montes Ramírez

E-mail: dra_montes@yahoo.es

Perfiles de pacientes, atención presencial o virtual, médicos de VIH y otros médicos, atención por otros profesionales no médicos.

Los avances en el tratamiento antirretroviral han hecho posible que la esperanza de vida de las personas con infección por el VIH se aproxime a la de la población general, y en este

nuevo escenario, las comorbilidades relacionadas con la edad y la fragilidad están cobrando un protagonismo especial en el cuidado de pacientes. Mientras tanto, las experiencias de las diferentes iniciativas innovadoras para el cuidado de pacientes con enfermedades crónicas indican que la optimización de los resultados en salud no solo depende de buenos diagnósticos



Elaborado por SI-Health.

y tratamientos, sino también de la forma en que se organiza y gestiona la asistencia. El cuidado del VIH debe, por lo tanto, ir más allá de un enfoque centrado en el TAR a uno que aborde la compleja situación de los pacientes crónicos con especial atención a los de mayor edad, con múltiples comorbilidades y polimedicados.

Desde 2017 un amplio grupo multidisciplinar de profesionales sanitarios relacionados con la atención de personas que viven con VIH (PVVIH) en España viene realizando un importante trabajo de análisis de situación y construcción de una propuesta de Modelo de Atención integral a las PVVIH, que incluye una serie de estrategias o líneas de actuación para avanzar de forma ordenada e integrada hacia una mejor respuesta a la infección por VIH, entre las cuales destacaba el desarrollo de una nueva forma de organización y gestión de los cuidados como enfermedad crónica. Esto implica una reorganización del modelo con el objetivo de reducir la fragmentación de cuidados existente y ofrecer una atención más integrada, holística, interdisciplinar y proactiva, además de eficiente. Para ello, se ha establecido una hoja de ruta que ayude a las distintas organizaciones sanitarias de España a avanzar en la construcción de un modelo óptimo de atención a los pacientes con VIH. El resultado de este proyecto, que ha contado con la participación de un grupo multidisciplinar y el liderazgo de GeSIDA, se resume en el documento los documentos:

"El VIH en España una asignatura pendiente" disponible en el siguiente enlace: <https://viivhealthcare.com/content/dam/>

[cf-viiv/viivhealthcare/es_ES/documents/VIH%20asignatura%20pendiente.pdf](https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/es_ES/documents/VIH%20asignatura%20pendiente.pdf)

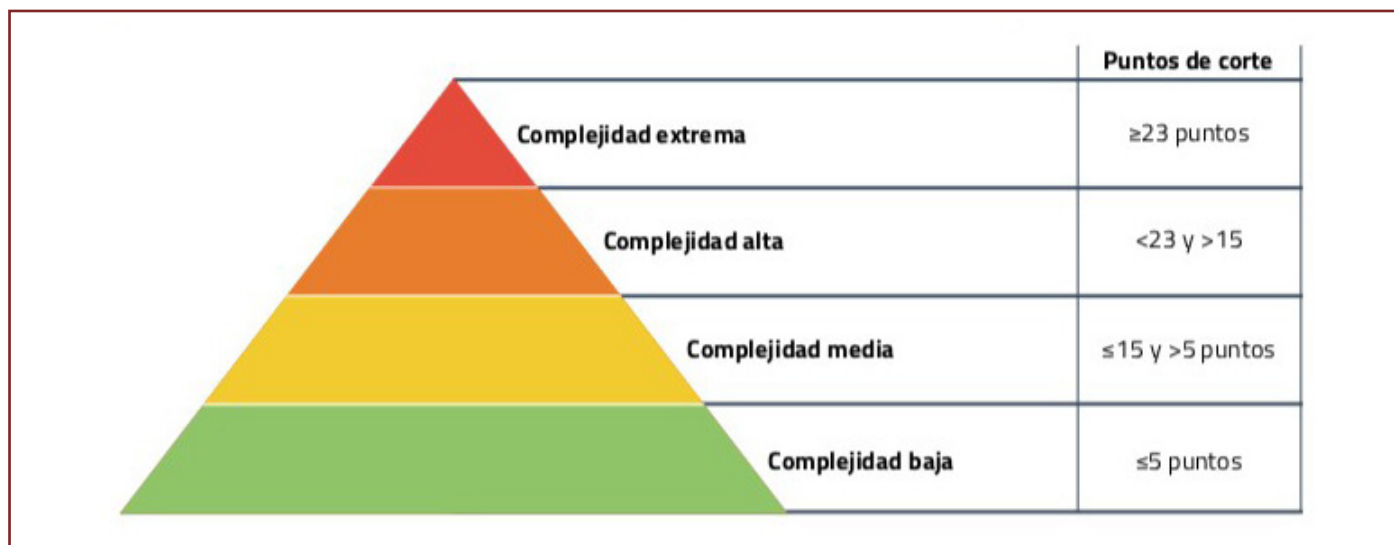
https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/es_ES/documents/Monografico%20SEIMC%20%202018.pdf

"Descripción del modelo óptimo de atención al paciente con infección por VIH" disponible en el siguiente enlace:

https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/es_ES/documents/Modelo%20óptimo%20atención%20VIH.pdf

Uno de los principales problemas identificados en el marco de este proyecto es la gran variabilidad existente en los itinerarios y en la oferta de cuidados que se ofrece a los pacientes con VIH. En este sentido, se observó que en España no existía un sistema o modelo que ayude a estratificar pacientes en las unidades de VIH y, por tanto, no era posible identificar subgrupos de pacientes con las mismas características y/o necesidades de atención. En consecuencia, las fases, procedimientos y episodios de prestación clínica y de cuidados evidenciados no están estandarizados para los diferentes perfiles de pacientes con VIH, y los profesionales se ven obligados a reinventar el itinerario de cuidados con cada paciente.

Con el objetivo de dar respuesta a esta problemática y promover la puesta en marcha de una clasificación homogénea de pacientes infectados por el VIH en todo el territorio nacional, ViivHealthcare y Gesida han desarrollado dos herramientas para estratificación de paciente con infección por VIH, por perfiles de

Pirámide de estratificación de pacientes con VIH según nivel de complejidad.

Elaborado por SI-Health.

pacientes y por complejidad. El resultado de este proyecto se resume en el documento:

“Sistema de estratificación de pacientes con VIH” disponible en el siguiente enlace:

<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/11/InformeHerramientasEstratificacion.pdf>

Herramientas de estratificación de paciente con VIH:

<https://gesida-seimc.org//area-socios/>

No obstante, este es un documento dinámico y debe considerarse como el punto de partida para avanzar en la adecuación de los cuidados a los diferentes segmentos y perfiles de pacientes. Como Sociedad Científica, la intención de GeSIDA ha sido contribuir a la realización de un primer ejercicio de

diferenciación de perfiles de pacientes con VIH para poder disponer de una clasificación homogénea de los mismos en cualquier unidad de VIH del territorio español (bien según el nivel de complejidad, bien de acuerdo a característica/s concretas que presentan los diferentes perfiles de pacientes con VIH). A partir de aquí, poder trabajar en testar la herramienta con pacientes reales y con Organizaciones de pacientes para validar su eficacia explicitando la oferta de cuidados adaptada al resto de perfiles identificados, así como a otros que pudieran ser de interés con el objetivo de implementar los mejores itinerarios de cuidados posibles para cada uno de los perfiles y niveles de complejidad de las PVVIH en las distintas unidades de VIH de nuestro país.

MESA: Nuevos tratamientos y nuevas pautas

Moderadores: **Virginia Pomar.** *Infectóloga. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Sant Pau. Barcelona.*
Antonio V. Moreno. *Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*

Historia y estado actual del tratamiento de la TB

José A. Caminero

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

Correspondencia:

José A. Caminero

E-mail: jcamlun69@gmail.com

El pronóstico de los pacientes afectados de tuberculosis (TB) cambió radicalmente durante las décadas que van desde 1946 a 1976, porque no sólo se descubrieron múltiples fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, sino también porque se realizaron múltiples ensayos clínicos aleatorizados que razonaron las bases que se deben seguir para el tratamiento de todos los casos de TB^{1,2}. Y estas bases son, fundamentalmente, dos, la necesidad de asociar fármacos para evitar la posible selección de resistencias en las TB muy bacilíferas, y el tratamiento prolongado para no sólo curar a los pacientes, sino también para evitar las posibles recaídas de la enfermedad.

Con respecto a la asociación de fármacos, estos ensayos clínicos randomizados mencionados dejaron claro que con sólo dos fármacos era suficiente para curar todas las formas de TB, pues, matemáticamente, es prácticamente imposible que puedan existir bacilos con dos mutaciones espontáneas que expresen resistencia a dos fármacos¹⁻³. Y, si los hubiese, los haría en una cantidad tan escasa que no supondrían ningún problema, pues podrían ser eliminados fácilmente por el sistema inmune. Es por ello que las recomendaciones de las décadas de 1980 y 1990 eran claras de que la TB se debería tratar con sólo isoniacida (H) más rifampicina (R) durante 9 meses, o incluso durante sólo 6 meses, si se le añadía pirazinamida (Z) en los dos primeros meses¹⁻⁴. En este último caso porque Z, con su efecto esterilizante, conseguía acortar el tiempo de tratamiento a 6 meses, pero no se daba para cubrir la posible selección de resistencias.

El problema surgió cuando las tasas de resistencia inicial a H empezaron a aumentar en el mundo, porque si el enfermo tenía una TB avanzada y una resistencia a H a la vez, R se quedaba sola actuando frente a *M. tuberculosis*, con el riesgo que ello conllevaba de que se pudiesen seleccionar los bacilos mutantes resistentes a este fármaco. Es por ello que se decidió añadir un cuarto fármaco (etambutol) al esquema inicial, para cubrir la posibilidad de que el paciente tuviese una TB muy bacilífera y una resistencia inicial a H. Y, desde entonces, de una manera generalizada se recomienda que todas las TB se traten con al menos 4 fármacos, pero esto es sólo para cubrir la posibilidad de que el paciente sea portador de una TB avanzada y resistencia inicial a alguno de los fármacos. Por lo tanto, si se conoce la sensibilidad inicial de *M. tuberculosis* a los diferentes fármacos, con sólo 2, o un máximo 3, se pueden curar la práctica totalidad de las TB¹⁻⁴.

En relación a la segunda de las grandes bases del tratamiento de la TB, la del tratamiento prolongado, en esos mismos ensayos clínicos mencionados, se dejó bien claro que sólo los fármacos con actividad esterilizante podían acortar el tiempo de tratamiento de los 18-24 meses recomendados inicialmente¹⁻³. La primera gran noticia en este sentido fue el demostrar que la inclusión de un solo fármaco tan esterilizantes como R podía reducir el tiempo de tratamiento hasta los 9 meses, sin que se incrementase la tasa de recaídas. Y que el añadir la acción esterilizante de Z al de R podía reducirlo aún hasta los 6 meses^{1,2}.

Tabla 1. Historia de la evolución del tratamiento de la tuberculosis: número de fármacos y duración (adaptada de Caminero, 2019³).

Autor	Patrón de resistencias	Número mínimo de fármacos en el esquema de tratamiento	Duración del tratamiento	Fármacos incluidos en el esquema de tratamiento	Razón para el cambio (aumento o disminución) en el número de fármacos en el esquema	Razón para el cambio (aumento o disminución) en la duración del esquema
Fox, 1999; ATS 1986	TB-FS	2	9 meses	H + R		
Fox, 1999; ATS 1986; OMS 1991	TB-FS	3	6 meses	H + R + Z, o 2 HRZ/4HR	Aumento: se añade Z para reducir la duración del tratamiento	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2003	TB-FS	4	6 meses	2 HRZE / 4 HR	Aumento: prevenir fracaso en una época donde estaba incrementando la resistencia a H	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
Caminero, 2018	TB-FS	3/4	6 meses	2 HRZE / 4 HR o 2 HRZ / 4 HR si la sensibilidad se conoce antes de empezar el tratamiento	Aumento: prevenir fracaso en una época donde estaba incrementando la resistencia a H	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 1996	TB-MDR	4	21 meses	AG, ETO, Z, OFX	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2006, 2008, 2011	TB-MDR-/XDR	At least 4-5	18-24 meses	Fluoroquinolonas (OFX/LVX, moderadamente esterilizantes) + otros	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2016, Ahmad Khan, 2017; Nunn, 2019	TB-MDR	7	9-11 meses	KAN, MFX, PTO, CFZ, Z, altas dosis H, E	Aumento: asegurar la actividad bactericida en la fase intensiva	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante más la posible acción de Z si fuese sensible
Ahmad Khan 2018	TB-MDR	5	19-22 meses	Todos los Fármacos anti-TB, excluyendo H y R	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS, 2019	TB-MDR	4	Dos opciones: - 18-20 meses (incluyendo 15-17 m. en fase continuación) - 9-11 meses	Al menos 4 fármacos activos: siempre LVX/MFX, BDQ y LZD + CFZ, o cicloserina/terizidona (otros fármacos del grupo C pueden seleccionarse cuando alguno de los previos no se puede utilizar) - KM, altas dosis H, PTO, altas dosis MFX, CFZ, E, Z	Disminución: fármacos fundamentales muy eficaces Aumento: asegurar la actividad bactericida en la fase intensiva	Aumento: no justificado porque ya van 4 fármacos con actividad esterilizante Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante, más la posible acción de Z si fuese sensible
Caminero, 2019 ³	TB-MDR	3	6 meses	LVX/MFX (CFZ), BDQ y LZD	Disminución: fármacos muy eficaces, con muy improbable resistencia por escasa/nula exposición previa	Disminución: tres fármacos con buena actividad esterilizante

ATS: American Thoracic Society; TB-FS: Tuberculosis con sensibilidad a fármacos; TB-MDR: TB multi-drogo-resistente; TB-XDR: TB extensamente drogo-resistente; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; OMS: Organización Mundial de la Salud; AG: aminoglicosidos; OFX: ofloxacino; LVX: levofloxacino; MFX: moxifloxacino; ETO: etionamida; PTO: protionamida; CFZ: clofazimina; KAN: kanamicina; LZD: linezolid; BDQ: bedaquilina; TB: tuberculosis.

Por lo tanto, los ensayos clínicos mencionados realizados en las décadas de 1946 a 1976 dejaron claro que la TB se podía curar con sólo dos fármacos, y que si utilizaba un buen fármaco esterilizante el tiempo de tratamiento se podía reducir a 9 meses, período que incluso se podía acortar hasta los 6 meses si se utilizaban dos fármacos esterilizantes a la vez¹⁻³.

El problema estaba en que durante décadas sólo se dispuso de estos dos buenos fármacos esterilizantes (R,Z), por lo que si no se podía utilizar R, bien por toxicidad o resistencia, el tratamiento debía extenderse hasta un mínimo de 18-24 meses. Esto justificó que las guías de la OMS hayan recomendado, sistemáticamente, esta duración de 18-24 meses para todos los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR^{5,6}, pues sólo las fluoroquinolonas (FQs) tenían acción esterilizante según lo que se conocía entonces. Y es que Z se añadía, pero sin contarla entre los 4 fármacos efectivos, pues se conocía que frecuentemente podía ser resistente. Sin embargo, en las guías de la OMS de 2016⁵ ya se recomendó un esquema de 9 meses para el tratamiento de la TB-RR/MDR, en base a que este tratamiento contaba con dos buenos fármacos esterilizantes (altas dosis de moxifloxacino -Mfx- y clofazimina -Cfz-)^{2,3}, más el posible aporte de Z si *M. tuberculosis* fuese sensible a este fármaco.

La OMS ha seguido actualizando en los últimos años sus Guías de manejo de la TB con resistencia a drogas (TB-DR), con múltiples y buenas novedades, como la de una nueva clasificación de los fármacos anti-TB para utilizar en los casos de TB-RR/MDR⁶. Esta nueva clasificación incluye un Grupo A con 3 grupos de fármacos (Lfx ó Mfx, bedaquilina -Bdq- y linezolid -Lzd-), aconsejándose que se deben utilizar los 3, junto al menos uno del grupo B (Cfz y cicloserina -Cs- o terizidona -Tz-) en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Y que este tratamiento se debería prolongar hasta 18-20 meses totales, incluyendo 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo.

Pero esta recomendación de la OMS de 2019 de utilizar al menos 4 fármacos durante un mínimo de 18-20 meses estaba basada en un meta-análisis⁷ que específicamente se realizó para valorar el papel de cada fármaco individualizado en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Y las conclusiones de este meta-análisis fueron de que la mayor tasa de éxito se conseguía con una fase intensiva de 5 fármacos y una duración total de 19-22 meses. Pero estas conclusiones sobre tantos fármacos y tanto tiempo se obtuvieron porque en la mayoría de los estudios analizados, la gran mayoría de los fármacos incluidos (ethambutol, ethionamide/prothionamide, PAS, kanamycin/capreomycin, Z ó Cs/Tzd) no tienen actividad esterilizante y en la misma publicación se demostró que apenas aportaban al éxito del tratamiento de la TB-MDR/RR⁷.

Pero si una TB es sensible a Lfx o Mfx, muy posiblemente con uno de estos medicamentos, más Lzd y Bdq sea más que de sobra para curar una TB-MDR/RR, sobre todo porque, con los datos de que se dispone en la actualidad, parece que todas estas drogas tienen buena actividad bactericida y esterilizante^{2,3}. Y, como todos estos medicamentos tienen actividad esterilizante, muy posiblemente con sólo 6 meses de tratamiento con estos 3 fármacos (Lfx/Mfx-Bdq-Lzd) va a ser suficiente para curar la práctica totalidad de las TB-RR/MDR sin que aumenten las recaídas^{3,8}. Bdq y Lzd han sido usados tan poco en el tratamiento de la TB que, salvo circunstancias excepcionales, hay que presumir que *M. tuberculosis* es sensible a estos dos fármacos. Y la sensibilidad a las FQs puede ser detectada por pruebas moleculares rápidas. Por lo tanto, sería una combinación de 3 fármacos esterilizantes con la casi seguridad de que *M. tuberculosis* es sensible a todos ellos, lo que justificaría esta recomendación de 6 Lfx/Mfx-Bdq-Lzd como el tratamiento ideal para la práctica totalidad de los casos de TB-RR/MDR en los que se pueda demostrar sensibilidad a las FQs^{3,8}.

Y, en los casos en los que se demuestre resistencia a FQs, Cfz podría sustituir a estas FQs en el mismo esquema de 6 meses comentado con anterioridad. Y este tratamiento de 6 Bdq-Lzd-Cfz también sería el ideal para los casos de TB-XDR en los que no se sospeche resistencia a ninguno de estos fármacos³. Aunque ya la OMS acepta también un esquema de tratamiento de 6 meses de duración sólo con Bdq+Lzd+Pretomanid^{6,8}.

En la Tabla 1 se puede apreciar la historia de la evolución del tratamiento de la TB con respecto al número de fármacos a asociar y la duración de este³.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: Suppl. 2, S231–S279.
2. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Monogr* 2018; 205-227.
3. 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>.
4. American Thoracic Society and Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986, 134: 355-363.
5. World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

7. The Collaborative Group for the Meta-analysis of Individual Patient Data in MDR-TB Treatment 2017, Ahamad *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual data and meta-analysis. *Lancet* 2018; 392: 821-34

8. Caminero JA, García-García JM, Cayla JA, García-Pérez FJ, Palacios Gutiérrez JJ, Ruiz Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Arch Bronconeumol* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>

Revisión sistemática y metaanálisis sobre dosis altas de rifampicina para el tratamiento de la TB

Juan Espinosa Pereiro

Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del hospital Vall d'Hebrón, Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS), Barcelona. European-Latin American TB Research Collaboration Network (Marie Skłodowska-Curie Research and Innovation Staff Exchange 2018, Horizon 2020, grant 823890).

Correspondencia:

Juan Espinosa Pereiro

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

¿Por qué utilizamos la rifampicina a dosis de 10 miligramos por kilo de peso?

La rifampicina es uno de los puntales del tratamiento de primera línea para la tuberculosis (TB) desde los años 70. Entre 1957 y 1977 se estableció que dosis de 10 mg por kilo proporcionaban el mejor equilibrio entre seguridad, eficacia y coste¹. En los últimos años, el difícil control de la TB y el avance inexorable de la resistencia a los fármacos de primera línea han llevado a revisar el tratamiento de primera línea. Una posible estrategia de optimización es aumentar las dosis de rifampicina. En una revisión de 2011 con 14 estudios no mostró un aumento de los efectos adversos a nivel hepático². Desde entonces se han publicado múltiples experiencias con dosis de hasta 35mg por kilo y día^{3,4}.

En el proyecto *European-Latin American TB Research Collaboration Network* (EUSAT-RCS) intentaremos explorar la seguridad de la rifampicina a 35 mg/kg/día en esta población vulnerable mediante el estudio RIAta (NCT 04768231). Para la preparación de este estudio, y como parte de las actividades formativas del consorcio EUSAT-RCS, bajo el liderazgo del Instituto de Saúde Pública da Universidade de Porto (ISPU), Portugal, decidimos revisar la evidencia disponible desde 2007 sobre el uso de rifampicina a más de 10 mg/kg/día.

Varias dosis de rifampicina estudiadas simultáneamente. ¿Cómo resumir los resultados?

Realizamos una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2007 y 2020 en ISI, Scopus y PubMed. Tras revisar 2177 citas, seleccionamos 11 estudios que aportan datos de 2093 participantes en total; 1208 participantes fueron tratados con dosis de más de 10mg por kilo, pero sólo 113 con dosis de más de 30mg/kg/día.

Dos terceras partes provenían de Sudáfrica, Vietnam y Tanzania. La media de edad fue de 33 años. Se evalúan 8 pautas diferentes de rifampicina. Ocho de 11 estudios tenían 3 o más brazos, por lo que utilizamos un análisis en red para sintetizar los resultados de las principales variables.

Dosis de rifampicina de hasta 35mg/kg/día son seguras

Ninguna dosis de rifampicina parece aumentar la incidencia de efectos adversos graves en general, ni de toxicidad hepática grave en particular, aunque no se puede descartar mayor riesgo de toxicidad con 35 mgp por kilo: *risk ratio* de 2,4 (Intervalo de Credibilidad [ICr] 95% 0,41-12) para todos los efectos adversos, 4,2 (ICr 95% 0,97-17) para toxicidad hepática grave.

El análisis del *ránking* de superficie bajo la curva acumulada (SUCRA en inglés), establece un orden de la probabilidad de ser el mejor entre los diferentes tratamientos (en este caso, un menor riesgo de efectos adversos graves). En nuestro caso, la mejor dosis de rifampicina sería de 30 mg/kg/día (SUCRA 0,78) y la peor 35 mg/kg/día (SUCRA 0,15), mientras dosis de 15 y 20 mg/kg/día tienen una probabilidad intermedia (SUCRA 0,50 y 0,41, respectivamente). Esto sugiere que la aparición de efectos adversos graves no es directamente dosis-dependiente. Aunque la información era más escasa, tampoco parece que haya un aumento en la toxicidad hematológica, dermatológica ni cardíaca.

Dosis de rifampicina de hasta 35 mg/kg/día podrían mejorar la eficacia del tratamiento de primera línea

El *risk ratio* para la conversión a negativo del esputo a las 8 semanas del inicio del tratamiento tiende a aumentar para dosis crecientes de rifampicina, de 1,1 (ICr 95% 0,83-1,4) con 15 mg/kg/day fue de 1,4 (ICr 95% 0,96-1,9) para 35 mg/kg/día. En este caso, el SUCRA muestra un aumento de la probabilidad de ser el mejor tratamiento (el que consiga más conversiones a negativo del esputo a las 8 semanas) con cada aumento de dosis (SUCRA 0,13; 0,38; 0,57; 0,91 para dosis de 10, 15, 20 y 35mg/kg/día, respectivamente). Obtuvimos distribuciones similares del *risk ratio* y de la puntuación SUCRA para los resultados a largo plazo: curación, mortalidad (en meningitis tuberculosa) y recurrencia.

La rifampicina no sigue una farmacocinética lineal

El aumento en la concentración máxima y en el área bajo la curva en 24 h es exponencial, lo que probablemente refleja mecanismos saturables de eliminación o distribución. El aumento de dosis no aumenta de la misma manera el tiempo hasta la concentración máxima ni el tiempo medio de eliminación.

Conclusión

Dosis de rifampicina de hasta 35 mg por kilo son seguras y podrían mejorar la eficacia del tratamiento de primera línea. Más que una dosis fija, la personalización de las dosis de rifampicina en base a estudios farmacocinéticos, y su reajuste tras 3-4 semanas, permitirá movernos hacia una medicina personalizada en la TB.

Bibliografía

1. Van Ingen J, Aarnoutse RE, Donald PR, Diacon AH, Dawson R, Plemper Van Balen G, *et al.* Why do we use 600 mg of rifampicin in tuberculosis treatment? Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
2. Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, Deck D, Hopewell PC, Huang D, *et al.* Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(3):305–16.
3. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NTH, Chau TTH, Phu NH, Loc PP, *et al.* Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(2):124–34.
4. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, *et al.* High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan 1;17(1):39–49.

Rifapentine for LTBI and active tuberculosis disease

Susan E. Dorman

Infectóloga. Tuberculosis Trials Consortium. Estados Unidos.

Correspondence:

Susan E. Dorman

E-mail: dorman@muscc.edu

Shortening the duration of treatment for tuberculosis disease and latent tuberculosis infection (LTBI) is an important public health goal. To achieve this, there are two main strategies – developing new drugs and optimizing the use of existing drugs. Academic-led partnerships pursued the latter approach, focusing

on the rifamycin class and rifapentine in particular. The rifamycins have potent sterilizing activity against *M. tuberculosis* – this sterilizing activity is thought to be critical for long-term cure and prevention of resurgence of dormant organisms. Importantly, historical and recent data show that the current standard

daily dosing of rifampin – 10 mg/kg to a maximum of 600 mg – is not optimized from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. Given this, we and others have hypothesized that optimizing rifamycin exposures could allow shortening of overall treatment durations for tuberculosis disease and LTBI, and that this could be accomplished by optimizing dose, dosing schedule, and rifamycin selection. Rifapentine is a rifamycin with a longer half-life and lower minimum inhibitory concentration against *M. tuberculosis* than rifampin. Nuermberger and Grosset conducted an elegant series of studies in the murine models of active and latent tuberculosis and showed that high doses of daily rifapentine were very active against *M. tuberculosis*, providing rationale for subsequent early phase clinical trials that demonstrated good safety and tolerability of rifapentine administered daily up to 20 mg/kg/day.

Rifapentine for treatment of tuberculosis disease

S31/A5349 was a phase 3, randomized, controlled trial that compared two 4-month rifapentine-based regimens with a standard 6-month regimen (2HRZE/4HR) for treatment of adolescents and adults with drug-susceptible pulmonary TB¹. In one 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine (P) resulting in 2HPZE/2HP. In the other 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine and ethambutol with moxifloxacin (M) resulting in 2HPZM/2HPM. All regimens were administered once-daily. The primary efficacy endpoint was survival free of tuberculosis at 12 months. 2516 people were enrolled in 13 countries. The 2HPZM/2HPM regimen was noninferior to the control in the pri-

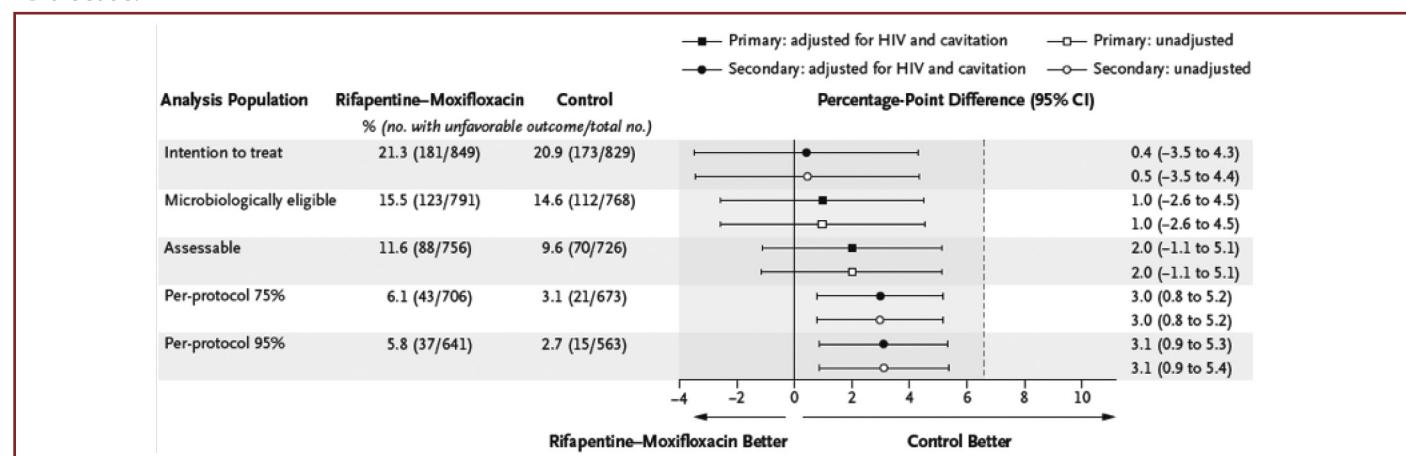
mary analysis populations (microbiologically eligible population, 15.5% vs. 14.6% with unfavorable outcome; difference 1.0 percentage point; 95% CI -2.6 to 4.5) and in all pre-specified secondary and sensitivity analyses. The 2HPZE/2HP regimen did not meet criteria for non-inferiority¹ (Figure 1). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 19.3% of participants in the control group, 18.8% in the 2HPZM/2HPM group, and 14.3% in the 2HPZE/2HP group. A WHO-convened Guidelines Development Group assessed trial data and determined that the evidence supported use of the 2HPZM/2HPM regimen as a possible alternative to the standard 6-month treatment regimen².

Rifapentine for treatment of LTBI

The randomized, controlled PREVENT TB trial compared 3 months of once-weekly rifapentine plus isoniazid (3HP), administered by directly observed therapy, to 9 months of self-administered daily isoniazid (9H) in approximately 8000 people at high risk for tuberculosis disease³. Compared with the 9H group, the 3HP group was non-inferior with respect to cumulative rates of tuberculosis disease (0.43% vs 0.19%, respectively) and had higher rates of treatment completion (69.0% vs 82.1% vs., $p < 0.001$) and lower rates of drug-related hepatotoxicity (2.7% versus 0.4%, $p < 0.001$)³, Figure 2. Similar efficacy to 9H, high completion rates, and good safety profile were confirmed in young children and adults with HIV infection. A phase 4 randomized trial also showed high rates of completion of self-administered 3HP⁴.

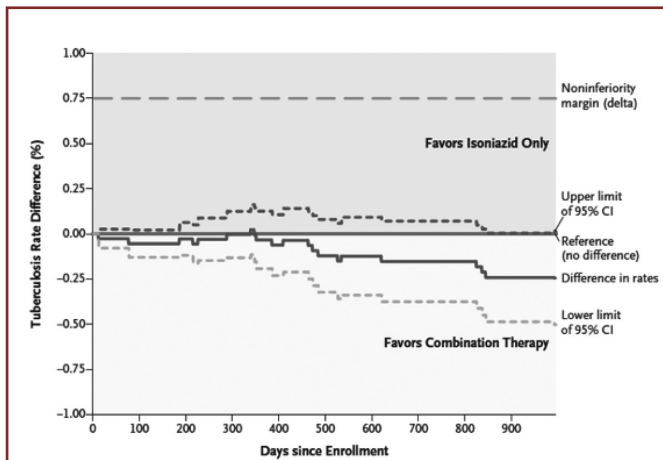
Emerging evidence supports a one-month regimen of once-daily rifapentine plus isoniazid (1HP). The randomized, controlled BRIEF-TB trial compared 1HP to 9H in 3000 participants with HIV

Figure 1. Results of the primary efficacy analysis for S31/A5349 showing non-inferiority of the 4-month rifapentine-moxifloxacin 2HPZM/2HPM regimen to the standard control 6-months 2HRZE/4HR regimen for treatment of drug-susceptible pulmonary TB disease.



Reproduced from ref. 1

Figure 2. Results of the primary efficacy analysis for the PREVENT TB trial showing non-inferiority of the 3HP regimen to the standard 9H regimen for LTBI treatment.



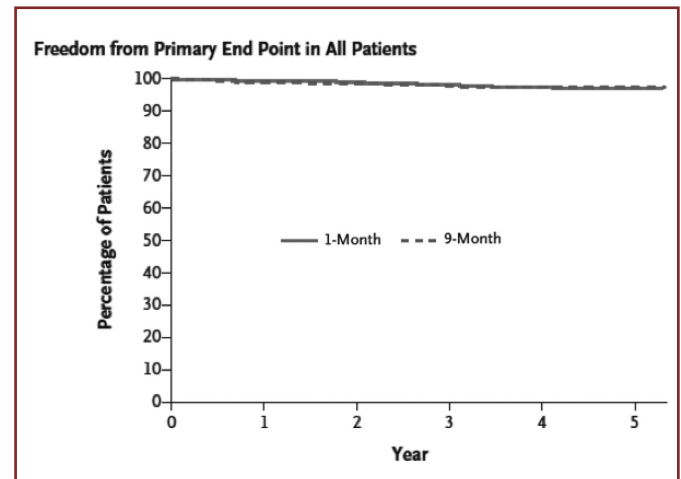
Reproduced from ref. 3.

on antiretroviral therapy⁵. 1HP was non-inferior to 9H for the primary composite endpoint of tuberculosis diagnosis, death from tuberculosis or death from unknown cause (incidence rates 0.65/100 person-years vs. 0.67/100 person-years, respectively) and was associated with a significantly higher completion rate (97% vs. 90%)⁵, Figure 3. 1HP is included as an alternative choice in WHO guidelines but its efficacy and safety have not been established beyond the studied population of adults and adolescents living with HIV mostly in high tuberculosis incidence settings.

Conclusions

Rifampentine-based regimens can shorten the overall duration of treatment for pulmonary tuberculosis and for LTBI, and are generally safe and well-tolerated.

Figure 3. Results of the primary efficacy analysis for the BRIEF TB trial showing non-inferiority of the 1HP regimen to the standard 9H regimen for LTBI treatment among people living with HIV.



Reproduced from ref. 5

References

1. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, *et al.* Four-month rifampentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-18.
2. World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. Accessed 20 Oct 2021 at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028678>.
3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, *et al.* Three months of rifampentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
4. Belknap R, Holland D, Feng PJ, *et al.* Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifampentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;167:689-97.
5. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, *et al.* One month of rifampentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1001-1011.

Nuevos retos en tuberculosis resistente. Experiencia en Serveis Clínics

Xavier Casas

Serveis Clínics. Barcelona

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo una pandemia y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, convirtiéndose todavía en la enfermedad infecciosa más antigua y más mortal de la humanidad. Su manejo ha sido favorecido desde hace unos 60 años con la introducción de una combinación de antibióticos que han permitido limitar la actividad patogénica del bacilo de Koch en el organismo de los afectados. Tras la aparición del primer antibiótico efectivo antituberculoso, la estreptomicina en 1943, se detectó que la monoterapia con diferentes drogas no curaba a los enfermos, por el fenómeno conocido de fall and rise, y se creaban resistencias secundarias. La pauta combinada final de cuatro fármacos (Rifampicina (R), Isoniacida(H), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) con el esquema (2RHZE/4RH) en la TB pansensible consigue unas tasas de curación de hasta un 95% de los casos.

Pero el manejo de la tuberculosis en los últimas décadas adquiere una dimensión más compleja debido a las formas resistentes implicando el uso de antibióticos de segunda línea.

Desde que en los años 90 la OMS alertó de la farmacoresistencia ésta ha representado un problema de salud pública mundial, y ha generado numerosos consensos, guías y actualizaciones sobre este tema.

Existen 3 tipos de resistencia a TB: la espontánea, resistencia natural del bacilo pero que requiere un número normalmente muy elevado de población bacilar para originar una mutación de resistencia. Ésta con un esquema óptimo y racional de antibióticos combinados queda desactivada. La denominada resistencia primaria, que es la que aparece por transmisión de cepas resistentes de una persona que ya la ha adquirido a otra sin TB, y la resistencia secundaria que ocurre con el mal uso de las pautas de antibióticos, produciendo cepas de resistencia a fármacos, tanto por monoterapia o biterapias encubiertas.

La resistencia secundaria desde la era antibiótica ha tenido lamentable protagonismo, y ha originado transmisión de resistencias primarias en países donde un defectuoso programa de

TB, o bien la inexperiencia de los médicos y la no disponibilidad o mal acceso a los antibióticos ha hecho estragos creando resistencias y empobreciendo el pronóstico de los enfermos.

Por ello, a nivel mundial en las regiones especialmente con alta incidencia como Rusia, China e India, la tuberculosis multi-drogo-resistente (MDR-TB) y la extremadamente resistente (XDR-TB) está originando un grave problema sanitario con un constante goteo de TB multiresistente importada para los países con incidencias más bajas.

La TB con resistencia a fármacos obligó al uso de antibióticos de segunda línea con menos eficacia y más efectos adversos alargando las pautas durante más tiempo hasta incluso 18 o 24 meses.

En 2020 se han reunido los expertos de la OMS para cambiar las definiciones de TB resistente.

La MDR-TB no cambia, agrupándose con la TB RR (resistencia al menos a Rifampicina) debido a su parecido manejo y pronóstico.

Se ha redefinido la pre-XDR, como una TB-RR/MDR con resistencia añadida a fluorquinolonas, eliminando toda mención a los fármacos inyectables de segunda línea (FIS), originando un cambio substancial en el manejo de las TB resistente. Por tanto los FIS han caído en desuso y no se recomiendan por su efecto tóxico (oto,y nefrotóxico) y se apuesta por incorporaciones en las nuevas pautas de fármacos nuevos y específicos como bedaquilina (Bdq), o delamanid, y otros antibióticos ya utilizados en otras enfermedades infecciosas y que se han aprovechado en el campo de la lucha contra la tuberculosis, como linezolid (Lzd) y la clofazimina (Cfz). También se ha redefinido el concepto de XDR-TB, cómo una pre-XDR más resistencia al menos a uno de los otros fármacos incluidos en el grupo A de la OMS, o grupo 2 de la SEPAR; éstos son las fluorquinolonas como levofloxacino (Lx) o moxifloxacino (Mx), Lzd o Bdq, dado que junto a pretomanid són los medicamentos esenciales y más eficaces de segunda línea para tratar la TB resistente hoy en día.

La aparición de los nuevos fármacos, va a dar a lugar un salto cualitativo en el tratamiento de la TB resistente, al representar

pautas más efectivas, cortas y seguras. Todo esto conlleva optimizar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, y una mayor curación en definitiva.

La experiencia en Serveis Clínics, centro especializado en tratamiento directamente observado (TDO) de TB complicada con resistencia a fármacos, en los últimos años, es satisfactoria con el uso de pautas más cortas y mejor toleradas por la posibilidad de añadir delamanid durante 6 meses en el esquema terapéutico.

Es por ello que desde las organizaciones, entidades y grupos de expertos debemos insistir y presionar a los organismos gubernamentales en la financiación de estos fármacos nuevos que por su elevado coste, todavía no consiguen llegar a todos los pacientes con TB resistente.

Bibliografía recomendada

- Caminero JA, Garcia Garcia JM Cayla, Garcia Perez FJ, Ruiz Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Archivos de Bronconeumol.* 2020
- Rapid communication: key changes to treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Caminero JA, Garcia Garcia JM, J.A Cayla *et al.* Tuberculosis con resistencia a fármacos: nuevas definiciones de la OMS y su implicación en la normativa SEPAR. *Archivos de Bronconeumol.* 2021
- Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Emergency update* 2008. WHO document

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

Moderadores: **Juan Bellido.** *Epidemiólogo. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Alexis Sentís. *IEpidemiólogo. Departamento de epidemiología. Epiconcept, París. Francia.*

Brote de tuberculosis en una residencia institucionalizada de personas con discapacidades intelectuales a partir de “un caso índice” con derrame pleural tuberculoso. Resultados a los 6 meses

Borderías Luis¹, Casas María¹, Garrapiz I², Castellón A³

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario San Jorge. Huesca. ¹Salud Pública, Huesca. ²Centro de Salud de Grañen. ³Centro de Salud Pirineos. Huesca.

Correspondencia:

Luis Borderías

E-mail: lborderiasc@gmail.com

Introducción

En el año 2019 la declaración de tuberculosis (TB) en Aragón fue de 9,9 casos/10⁵ habitantes. Durante el mismo año, se declararon 2 casos de TB-MDR, ninguna cepa TB-XDR y se notificaron 8 brotes de TB; 7 en el ámbito familiar y 1 en el institucional. El total de casos confirmados en estos brotes fue de 14¹.

El riesgo de desarrollar una TB activa tras la infección tuberculosa se estima entre el 5-15% y la mitad la desarrollará entre los 2-5 años siguientes por lo que está justificada la búsqueda de contactos cuando se detecta un caso de tuberculosis en la población².

En la actualidad, muchas de las personas con deficiencias mentales e intelectuales ya no fallecen en las primeras décadas de la vida y logran supervivencias cercanas a la media de la población debido a los avances médicos y de cuidados. Se han creado instituciones encargadas de la atención y cuidado de estas personas dependientes una vez que la familia y tutores no pueden atenderlas directamente de forma continuada. Durante la pandemia COVID, la implementación de medidas que eviten la transmisión aérea han podido tener un efecto protector sobre la transmisión de otras enfermedades como la TB, pero también

han generado aspectos potencialmente negativos (incremento del tiempo en el interior de los edificios, menor disponibilidad de personal, menor accesibilidad a los servicios sanitarios, etc).

La población con déficits intelectuales severos conlleva unos problemas añadidos para el diagnóstico y manejo de la enfermedad (dificultad en la obtención de Rx y muestras adecuadas, niveles de sedación mayor por ausencia de colaboración y toma de fármacos múltiples, relaciones de contacto manual más frecuentes, etc) agravadas durante la pandemia COVID.

Se describe un brote en una residencia de discapacitados intelectuales mixta tras un caso índice de un derrame pleural tuberculoso en una residente de 64 años. Tras consultar las bases de datos (EMBASE, Web of Science, SCOPUS, Pub Med, Science Direct) hay escasa información sobre el manejo de los brotes en este tipo de pacientes³.

Material y método

En abril de 2021 se diagnosticó a una residente TB pleural (histología y PCR a *M. tuberculosis* en tejido y líquido pleural), sin lograr aislar la cepa en cultivo. Se realizó un estudio de contactos TB en un centro con 3 residencias independientes y medidas sanitarias para el COVID, a 147 residentes institucionalizados

(edificio A: 74, edificio B: 30 y edificio C: 43). Se realizó un primer Mantoux con 2 UI de tuberculina PPD RT23 y a los negativos se repitió un nuevo Mantoux a los 8-10 días (*efecto booster*).

A los todos se les administró rifampicina 10 mg/Kg/día bien como quimiopprofilaxis primaria (QP1^a) a los tuberculin negativos durante 8-10 semanas, bien como tratamiento de la tuberculosis latente (TITL) durante 4 meses ya que conlleva un menor tiempo de tratamiento y menos interacciones farmacológicas⁴. Tras este tiempo a los tuberculin negativos se repetía un nuevo Mantoux, si este era negativo se suspendía la rifampicina y si era positivo se prolongaba 2 meses más (TITL), tras realizar Rx de tórax y descartar enfermedad activa.

También se estudiaron 124 trabajadores (edificio A: 58, edificio B: 45; edificio C: 21). Se les aplicó el protocolo del estudio de contactos del *Manual de procedimiento para la prevención y control de la Tuberculosis de Aragón* basado en la realización de la prueba del Mantoux con 2 Unidades PPD -RT23 y Rx de tórax en 2 proyecciones⁵. 4 trabajadores con Mantoux negativo tenían algún tipo de inmunodeficiencia por toma de fármacos y se les realizó un test de Quantiferon. Los trabajadores con PPD + iniciaban tratamiento profiláctico con isoniacida (TITL) a la dosis de 5 mg/Kg de peso/24 horas hasta un máximo de 300 mg/día durante 6 meses. A los trabajadores tuberculin negativos se les realizó un nuevo Mantoux a los 2 meses y si existía conversión se pautaba tratamiento con isoniacida durante 6 meses (TITL).

En los 4 casos que se logró el cultivo de BK se realizaron pruebas de biología molecular (*Spoligotyping* y RFLP).

Resultados

El Mantoux inicialmente fue positivo en 88 de los 147 residentes (60%). Durante el estudio se detectaron 5 casos más (4 mujeres y un varón) con enfermedad tuberculosa pulmonar (3 residentes y 2 trabajadoras), todos ellos con Mantoux positivo. En 3 pacientes institucionalizados el diagnóstico se realizó mediante cultivo de aspirado bronquial (2) y la realización de una BAAG que evidenció granulomas y PCR positiva sin lograr cultivar (1). En las 2 trabajadoras el diagnóstico se realizó a través de cultivo de aspirado bronquial (1) y por cultivo de tejido de un NPS (1).

2 residían en el edificio A (2/74), 2 en el B (2/30) y ninguno en el C (0/43). Una trabajadora lo hacía en el edificio A (1/58) y 1 en el B (1/45) y ninguno en el C (0/21), por lo que hay diferencias de prevalencia entre el Edificio C (0/65, 0%) y el A (3/132, 2,27%) y B (3/75, 4,0%).

2 residentes y una trabajadora presentaron imágenes cavitadas en Rx de tórax. Los 2 residentes tenían cuadro de importante deterioro del estado general sin fiebre y sin clínica respiratoria

evidente por lo que posiblemente alguno de ellos sea el verdadero caso índice.

Las 4 cepas cultivadas eran sensibles a RFM, INH, PRZ y ETM. Los enfermos fueron tratados con la pauta clásica de RFM/INH/ETM/PRZ (2), RFM/INH (4). Una paciente falleció a los 3 meses por deterioro general sin clínica de infección activa con mejoría de la imagen radiológica y control clínico de su enfermedad. Una paciente presentó cuadro de exantema cutáneo macular pruriginoso con *prick test* positivo a pirazinamida por lo que se suspendió y se reintrodujeron de forma progresiva RFM, INH y ETM sin recidiva.

57/144 residentes y 33/122 trabajadores presentaron Mantoux positivo sin enfermedad. Entre los residentes, 4 sujetos presentaron elevación de las enzimas hepáticas que obligó a suspender la medicación y 15/144 desarrollaron convulsiones y/o cambios del comportamiento debido a la interacción de la rifampicina con los fármacos habituales de estos pacientes (anticomiciales, IERS, tranquilizantes, antipsicóticos, etc.) que obligó a suspenderla. Entre los trabajadores no hubo efectos secundarios que obligaran a suspender el tratamiento.

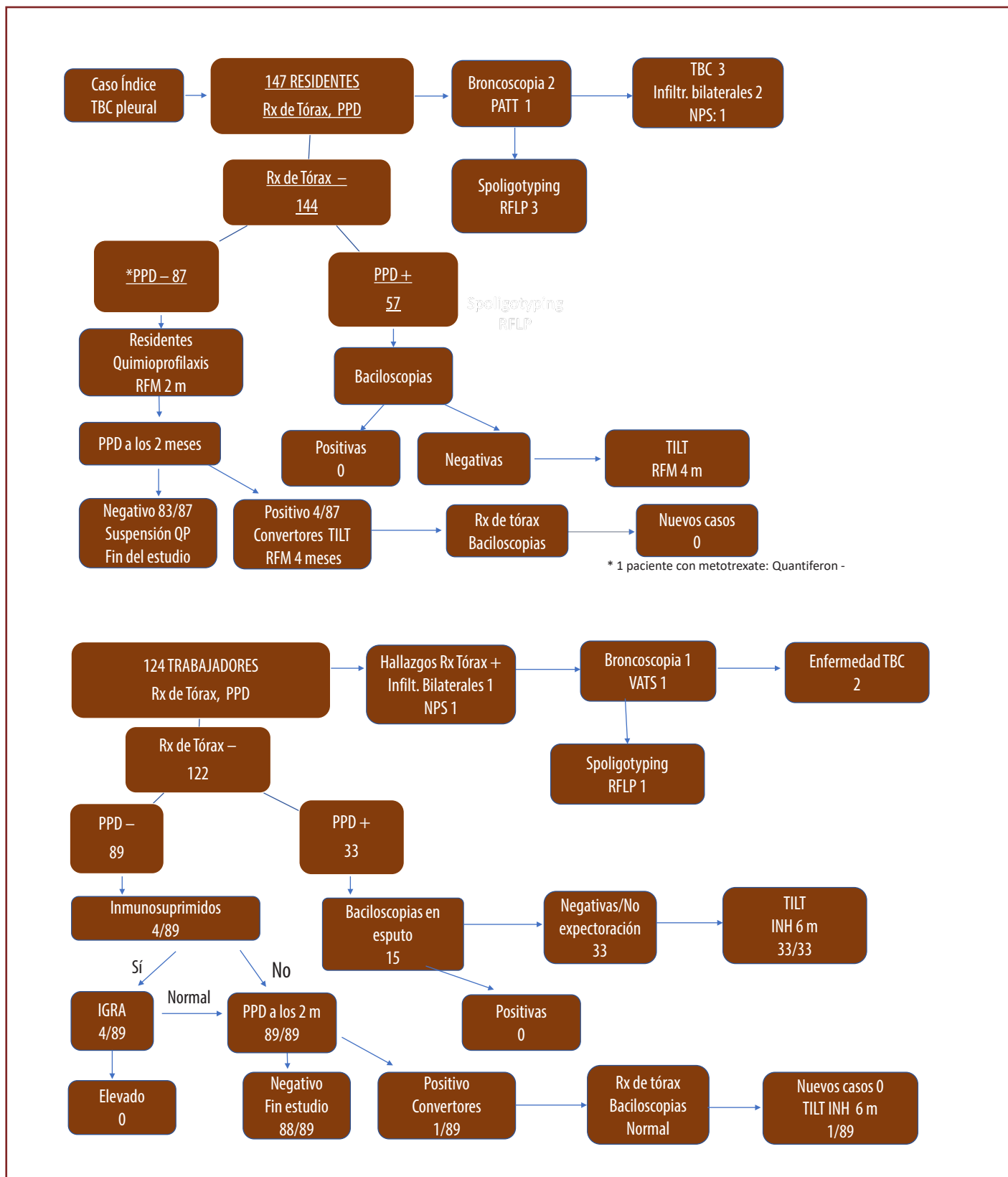
Conclusiones

- Este brote confirma la necesidad de iniciar rápidamente el estudio de contactos a toda la población expuesta a un caso de TB pleural buscando el caso índice “auténtico” y los casos secundarios.
- La rifampicina presentó un elevado porcentaje de efectos secundarios obligando a suspenderla en un 2,8% por hepatitis y un 10,5% por convulsiones debido a interacción farmacológica con anticonvulsivantes, antipsicóticos, tranquilizantes y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.
- La minusvaloración de los síntomas generales en los pacientes con retraso intelectual relacionándolo con los procesos generales de base y no con la TB así como la ausencia de síntomas respiratorios ha favorecido este extenso brote ya que en ausencia de COVID probablemente se habría diagnosticado alguno de los casos detectados más tempranamente.
- Por las características clínicas y radiológicas pensamos que el caso índice es un paciente diagnosticado con posterioridad (caso 2 ó 3) a la espera de los estudios de biología molecular.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Sofía Samper la realización de las pruebas de biología molecular de las cepas de *M. tuberculosis*.

Figura 1. Rx de tórax y Mantoux en residentes y trabajadores.



NPS: Nódulo pulmonar solitario; PATT: Punción aspiración transtorácica; TILT: Tratamiento de infección tuberculosa latente; QP: Quimioprofilaxis; INH: Isoniacida; RFM: Rifampicina.

Bibliografía

1. Información anual. Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis TBC en Aragón. Año 2019. Dirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón. <https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Tuberculosis.+Arag%C3%B3n+2019.pdf/>
2. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, *et al.* Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection...15%? *Chest*. 2016 Feb;149(2):516-525. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.017. PMID: 26867835
3. Antusheva E, Mironuk O, Tarasova I, Eliseev P, Plusnina G, Ridell M *et al.* *Journal of Hospital Infection* 2016; 93: 187e190
4. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, *et al.* Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):318-329
5. Protocolo de Vigilancia de la tuberculosis. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Gobierno de Aragón. https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/36_TUBERCULOSIS.pdf/

Aprendizajes derivados de la integración de la epidemiología molecular y la genómica

Miguel Martínez Lirola¹, Darío García de Viedma²

¹Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. ²Laboratorio de Genómica Microbiana. Instituto de investigación Sanitaria Gregorio Marañón. CIBERES. Madrid

Correspondencia:

Miguel Martínez Lirola

E-mail: miguelj.martinez.lirola.sspa@juntadeandalucia.es

Almería es la provincia andaluza con mayor incidencia de tuberculosis (TB) a lo largo de los últimos 20 años, afectando principalmente a la población migrante empleada en el cultivo intensivo bajo plástico. La complejidad socioeconómica que rodea a la población enferma de TB, dificulta enormemente el diagnóstico temprano y el abordaje clásico en círculos de relación para la detección de contactos enfermos. Es por ello que Almería presenta un contexto óptimo como observatorio para la aplicación de estrategias de epidemiología molecular en el control de la tuberculosis (TB).

La estrategia la planteamos desde un punto de vista holístico. Monitorizar, con herramientas moleculares, la dinámica de transmisión de TB en toda la provincia a lo largo de un periodo prolongado de tiempo; en vez de estudiar brotes concretos. Ello supone la caracterización clonal de toda cepa MTB incidente y la confirmación epidemiológica de las posibles cadenas de transmisión apuntadas por la epidemiología molecular.

Para llevar a cabo este objetivo, desde principios del 2003 nos organizamos en dos nodos coordinados: uno de observatorio molecular en Almería con participación multidisciplinar (responsables del control de la TB en Almería) y otro en Madrid de caracterización genotípica, y posteriormente genómica, en el H. Gregorio Marañón.

La implantación de estrategias de epidemiología molecular se ha ido haciendo de forma paulatina, ligando la incorporación de nuevas técnicas moleculares más rápidas, específicas y/o discriminativas con la capacitación de los responsables del control de la TB en la interpretación, manejo y aplicación práctica de la información generada.

Hasta finales del 2014 la epidemiología molecular tuvo fundamentalmente un carácter descriptivo. A partir del 2015 esta adquirió un carácter intervencionista, basado en la producción rápida de resultados para la identificación de posibles nuevas cadenas de transmisión, que podían ser ofrecidas para su investigación al responsable que estaba realizando los estudios de contactos. Ello fue posible gracias a la transferencia y asesoramiento del nodo de Madrid a Almería de técnicas de genotipado rápido aplicadas directamente a muestra directa bacilífera (MIRU-VNTR-24).

A pesar de la enorme utilidad derivada de la identificación de clusters mediante epidemiología molecular¹ en tiempo real, nos enfrentamos a situaciones en las que aún es necesario un nivel de precisión mayor en la identificación de cadenas de transmisión. Especialmente en aquellos clusters en los que la vinculación epidemiológica entre los casos agrupados no resulta

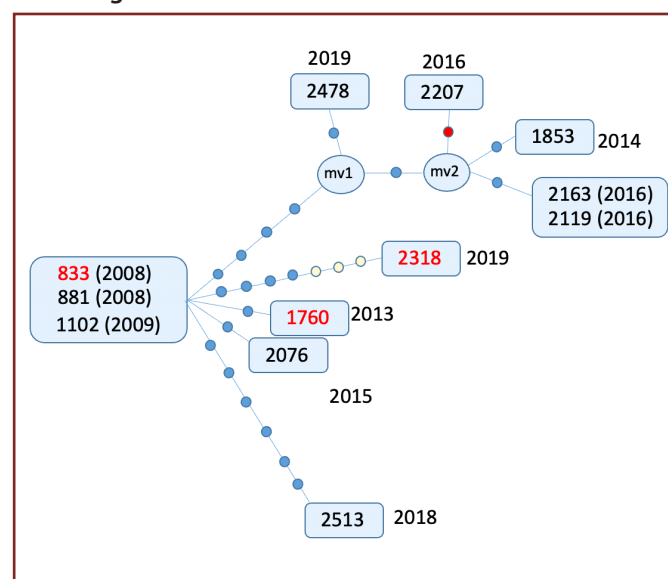
evidente, debemos de aplicar aproximaciones de análisis de mayor resolución. El desarrollo de las técnicas de secuenciación de genoma completo ha permitido dar el salto a la epidemiología genómica, que ofrece un potencial de discriminación máximo entre los casos en cluster definidos por las estrategias de epidemiología molecular.

La aplicación de la resolución genómica nos ha permitido desvelar situaciones que hubieran pasado desapercibidas con las estrategias de epidemiología molecular^{2,3}. Entre estos aprendizajes debemos destacar la capacidad de identificar casos que habían sido asociados en un mismo cluster por la epidemiología molecular y, finalmente, quedan definidos como no asociados por el análisis genómico. Este avance es especialmente relevante en clusters compuestos por casos migrantes de una misma nacionalidad, puesto que nos ha permitido discriminar entre casos ocasionados por de transmisión reciente tras la llegada a nuestro país de aquellos no relacionados, resultado de importaciones de infecciones adquiridas en sus países de origen^{2,3}. Esta diferenciación es esencial desde una perspectiva de Salud Pública y del diseño de los Programas de Control.

La epidemiología genómica nos permite, además, definir con precisión las distancias genéticas entre las cepas de *M. tuberculosis* de los casos implicados en cada cluster, y definir las redes de relación evolutiva entre las mismas (Figura 1). Esto permite identificar clusters de mayor complejidad de lo sospechado, que indican la existencia de posibles casos implicados en el evento de transmisión que no han sido diagnosticados, lo que lleva a recomendar reforzar esfuerzos en la búsqueda activa de los mismos.

Por último, la aplicación del análisis genómico sobre una sospecha de microepidemia familiar de tuberculosis nos ha permitido desvelar una realidad enormemente diferente detrás de estos casos: La enfermedad era el resultado de la exposición independiente de ambos individuos a ganado infectado por *Mycobacterium caprae*. Un estudio exhaustivo a partir de este hallazgo, integrando análisis retrospectivo en humanos y prospectivo en ganado reveló un problema endémico de TB caprina, desapercibido al menos durante 10 años, que implicaba a 12 casos adicionales y determinó una carga de infección muy ele-

Figura 1. Red genómica de relaciones entre las cepas implicadas en un cluster prolongado en el tiempo en el que todos los aislados son idénticos por las estrategias de epidemiología molecular.



Los números dentro de las cajas corresponden a pacientes. Se indica asimismo el año de diagnóstico (2008-2016). Cada punto en los ejes de relación corresponde a un SNP (polimorfismo de un único nucleótido). Mv corresponde a los casos no diagnosticados.

vada en la cabaña caprina, implicando a las cepas responsables de los casos en humanos.

Bibliografía

1. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Penafiel T, *et al.* Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1;47(1):8-14.
2. Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms A, Herranz M, Chaoui I, *et al.* Whole genome sequencing-based analysis of tuberculosis (TB) in migrants: rapid tools for cross-border surveillance and to distinguish between recent transmission in the host country and new importations. *Euro Surveill*. 2019 Jan;24(4).
3. Jajou R, de Neeling A, Rasmussen EM, Norman A, Mulder A, van Hunen R, *et al.* A Predominant Variable-Number Tandem-Repeat Cluster of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates among Asylum Seekers in the Netherlands and Denmark, Deciphered by Whole-Genome Sequencing. *Journal of clinical microbiology*. 2018 Feb;56(2).

End TB: managing TB during the SARS-CoV2 pandemic

Jean-Pierre Zellweger

Pulmonary physician. Consultant for the TB competence center, Swiss Lung Association. Berne, Switzerland.

Correspondence:

Jean-Pierre Zellweger

E-mail: zellwegerjp@swissonline.ch

Shortly after the beginning of the SARS-CoV2 pandemic, an impact on the management of other diseases like tuberculosis (TB) has been observed in many settings¹⁻³. The main reasons were the lockdown (decreased access to health care for sick patients), the disruption of the health services (redirecting resources and health staff from the management of TB patients to the care of COVID-19 patients), shortage in drug delivery and increase in poverty⁴. The impact of COVID-19 on the vulnerability to TB, or an increase in the risk of progression from TB infection to disease, associated with post-COVID lung disease, is a matter for concern, but there is currently no solid evidence for this⁵. On the other side, previous or current TB may be associated with worse COVID-19 outcome.

Furthermore, several reports noted that the newly diagnosed TB cases were more severe, because the diagnosis was made at a late stage, with a worse outcome as a consequence⁶. A decrease in preventive activities (BCG vaccination, contact investigations and prescription of preventive treatment for infected contacts) was also observed⁷ and is expected to have a long-term impact on TB incidence. A modeling by the Stop TB partnership predicted in Spring 2020 an increase in TB death by half a million in 2020 compared with previous years⁸ and a slowing down of the progress towards TB elimination as expected by the WHO, with a setback of 5 to 7 years⁹.

The models issued after the first wave of SARS-CoV2 assumed that the pandemic would stop during summer 2020 and that mitigation measures would allow a slow return to normality within short time⁹. This is not what happened and the second and third wave in most countries added further disruption in the management of TB.

An in depth analysis of currently available data on the impact of the SARS-CoV2 pandemic on TB management underlined the respective role of different components of the disruption, the diversity of impact between countries or settings with similar incidence rates and also noted that some interventions may be beneficial on the risk of TB transmission, like the social distancing, the wearing of masks and the reduction in social contacts

imposed in many countries during the lockdown periods⁵. The Global tuberculosis report 2021 notes that in 2020 there was a decline in the number of TB diagnosed, an increase in TB death, a decrease in the number of people receiving a treatment for drug-resistant TB and a decrease in the number of people with TB infection being offered a preventive treatment¹⁰. The forecast is that these figures may worsen in 2021 and 2022 and that there will be a compensatory increase in TB notification after the end of the pandemic.

Efforts to mitigate the impact of the pandemic on TB incidence and severity were proposed with the aim of restoring the decline in TB incidence³. Among the proposed measures are a better protection of household contacts of TB cases, the support to essential TB services (mainly diagnostic service and contact tracing activities), simultaneous testing for TB and SARS-CoV2, decentralization of TB treatment to community health workers, integration of TB and COVID-19 services for contact tracing, remote care and support by the use of virtual care and digital technologies for supervision of treatment, monitoring, counseling and follow-up, and – of course – additional resources to reduce the burden of TB^{10,11}. Some of these measures are realistic, others depend on the awareness and commitment of health authorities and political decision-makers.

References

1. Gupta A, Singla R, Caminero J A, Singla N, Mrigpuri P, Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:637-639.
2. de Souza C D F, Coutinho H S, Costa M M, Magalhaes M, Carmo R F. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:1220-1222.
3. Chiang C Y, Islam T, Xu C, *et al*. The impact of COVID-19 and the restoration of tuberculosis services in the Western Pacific Region. *Eur Respir J* 2020;56.
4. Saunders M J, Evans C A. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J* 2020;56.
5. McQuaid C F, Vassall A, Cohen T, Fiekert K, White R G. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:436-446.
6. Barrett J, Painter H, Rajgopal A, *et al*. Increase in disseminated TB during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:160-166.

7. Migliori G B, Thong P M, Akkerman O, *et al.* Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2709-2712.
 8. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv* 2020.
 9. Stop TB Partnership. The TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic, 2020.
 10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, 2021.
 11. Alene K A, Wangdi K, Clements A C A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis* 2020;5.
-

MESA: One Health

Moderadores: **Xavier Abad.** *Virólogo. Unitat d'Alta Contenció Biològica de IRTA-CReSA. Cerdanyola del Vallès.*
Tomás Montalvo. *Biólogo. Servicio de Vigilancia y Control de Plagas. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

Prestando atención a la interacción humano-animal-entorno

Júlia Vergara-Alert

IRTA-CReSA

Correspondencia:
 Júlia Vergara-Alert
 E-mail: julia.vergara@irta.cat

A raíz de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 se han replanteado muchas preguntas sobre el papel de los animales en la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas. ¿Cómo nos podemos preparar para hacer frente a situaciones similares a las que hemos vivido? ¿Qué implica Una sola salud? ¿Es un concepto abstracto o deberíamos creérselo y aplicarlo? Entender las enfermedades que afectan a animales, así como el entorno dónde estos viven es fundamental si queremos evitar futuras epidemias y/o pandemias. De hecho, un 75% de enfermedades

nuevas o emergentes tienen origen en los animales, y más del 60% de enfermedades infecciosas en humanos se transmiten a partir de los animales. Así pues, durante esta sesión hablaremos de enfermedades zoonóticas, de como un patógeno puede pasar de una especie animal a otra y de qué podemos hacer como sociedad para evitar o reducir el riesgo de nuevas enfermedades. Y es que, ¿hay más riesgo ahora que hace unos años de sufrir nuevas epidemias o pandemias?

TB en la fauna silvestre bajo la perspectiva One Health

Christian Gortázar

Sanidad y Biotecnología (SaBio) – IREC. Universidad de Castilla La Mancha & CSIC, Ciudad Real.

Correspondencia:
 Christian Gortázar
 E-mail: christian.gortazar@uclm.es

La tuberculosis animal, causada por *Mycobacterium bovis*, *M. caprae* y otros, es una zoonosis. Sin embargo, en los países industrializados, el principal problema causado por la tuberculosis animal a las personas se debe a su impacto económico sobre la actividad ganadera. Además, la tuberculosis también afecta a la fauna silvestre, pudiendo causar mortalidad tanto en

especies amenazadas como en aquellas de interés cinegético. En Europa se ha avanzado significativamente en el control de la tuberculosis bovina, pero persisten regiones con alta prevalencia en ganado bovino, así como presencia de la infección en varias otras especies. En consecuencia, hablamos de un sistema multi hospedador donde tienen protagonismo animales tanto

domésticos como silvestres. Nos encontramos ante un triángulo One Health donde existen interacciones entre ganadería, caza y conservación. El estado actual de conocimiento sobre la tuberculosis animal en la Península Ibérica se encuentra en el reciente libro *Tuberculosis Animal*, editado por el Ministerio de Agricultura (https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/tbanimalweb_tcm30-553377.pdf).

A la hora de abordar la tuberculosis animal y su control conviene enfrentar tres dogmas importantes: el de la tuberculosis bovina, el del contagio respiratorio, y el de los falsos positivos. El dogma de la tuberculosis bovina asume que la infección se mantiene casi exclusivamente en los rebaños de la especie bovina. Sin embargo, sabemos que en Europa existen distintas especies silvestres que actúan como hospedadores de mantenimiento de la infección, como son el tejón, el jabalí, o algunos cérvidos. También conocemos tres reservorios domésticos no bovinos: la cabra, el cerdo, y la oveja. En consecuencia, es preferible hablar de tuberculosis animal en lugar de bovina. En buena parte de Europa se calcula que existen más hospedadores domésticos y silvestres no bovinos infectados, que vacas infectadas (Santos *et al.* 2020).

El segundo dogma se refiere al contagio respiratorio. Cuando se trata de contactos muy cercanos dentro de una especie, la transmisión puede producirse por aerosoles o gotículas. Sin embargo, la transmisión entre distintas especies es más proba-

ble que ocurra mediada por algún sustrato, como el agua o el alimento. Por tanto, la transmisión entre especies es fundamentalmente de naturaleza indirecta. Finalmente, el tercer dogma se refiere a los falsos positivos en las pruebas de diagnóstico. Esto se debe a la aparente discordancia entre los resultados de la inspección en matadero y las pruebas diagnósticas a pie de campo. Sin embargo, experimentos con terneros retados por vía oral demostraron lesiones menos obvias y principalmente en el digestivo, más difíciles de detectar en una inspección rutinaria de matadero. Es decir: los mal llamados falsos negativos son, en buena medida, consecuencia de la vía de infección indirecta, propia de sistemas multi-hospedador (Serrano *et al.* 2018).

En España existen situaciones diversas en cuanto a la tuberculosis animal. En el ecosistema de la dehesa son los ungulados silvestres jabalí, ciervo y gamo, quienes contribuyen al mantenimiento de la infección. En este ecosistema, la caza es una actividad social y económicamente relevante y los aprovechamientos son frecuentemente mixtos con ganadería. Ello conlleva elevadas densidades de ungulados, así como agregación en torno a puntos de agua y de alimentación. Se observa un incremento de la población de ungulados y un aumento paulatino de la prevalencia de tuberculosis (Vicente *et al.* 2013). En el norte de España, sin embargo, el sistema es muy distinto y entran en juegos nuevos actores. En Asturias hemos tenido ocasión de analizar datos sobre la población de lobos, de jabalíes,

Figura 1. Representación esquemática del abordaje de una situación de tuberculosis animal, comenzando por el diagnóstico epidemiológico, pasando por el análisis de riesgos y terminando por la intervención en bioseguridad.



y de tuberculosis en vacas y jabalíes. Combinando datos con modelización matemática, hemos observado que la prevalencia de tuberculosis disminuye en el jabalí cuando la presencia del lobo es mayor, mientras que aumenta en bovinos en ausencia de lobos (Tanner *et al.* 2019).

Sea cual sea el contexto ecológico y geográfico, la tuberculosis animal es una enfermedad extremadamente compleja de controlar. El primer requisito es entender el sistema: ¿Qué hospedadores domésticos y silvestres participan en el mantenimiento del complejo, y qué mecanismos facilitan la transmisión? A partir de aquí, es necesario monitorizar la infección, la población de hospedadores, así como su manejo en lo que conocemos como monitorización integrada. Otro aspecto fundamental es considerar el contexto socioeconómico. Ganaderos, cazadores y veterinarios tienen diferentes puntos de vista en relación con las posibles medidas de control. Habrá que decidir sobre la intervención y combinar bioseguridad, control poblacional y vacunación. Estas posibilidades de control de la tuberculosis animal se encuentran revisadas en el Libro Blanco denominado PATUBES, disponible en la web del Ministerio de Agricultura (https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/patubes2017_3_tcm30-378321.pdf).

En relación con la prevención cabe pensar en regulaciones de los traslados, en actuaciones preventivas a pie de explotación ganadera o de terreno cinegético, así como en el control de los residuos de caza. Este proceso se encuentra descrito en el Manual para el control de la tuberculosis que acaba de editar el Grupo

Operativo Tuberculosis GOSTU (<https://www.irec.es/divulgacion-cientifica/manual-para-la-actuacion-frente-a-la-tuberculosis-en-fauna-silvestre/>). La vacunación de hospedadores silvestres se ha ensayado con éxito en el caso del jabalí en España. Además, existen investigaciones en condiciones controladas sobre vacunación de ciervos, vacas, cabras, ovejas, tejones e incluso peces (Balseiro *et al.* 2020).

La tuberculosis animal ha pasado de ser tratada como un problema casi únicamente bovino a ser abordada de forma integrada, considerando múltiples hospedadores y combinando todas las herramientas a nuestra disposición. Algunas, como la bioseguridad o la vacunación, encontrarán sinergias con los avances en medicina humana.

Bibliografía recomendada

- Balseiro A, Thomas J, Gortázar C, Rialde MA. Development and challenges in animal tuberculosis vaccination. *Pathogens* 2020;9:472.
- Santos N, Richomme C, Nunes T, Delahay R, Gortázar C. Quantification of the animal tuberculosis multi-host community offers insights for control. *Pathogens* 2020;9:421.
- Serrano M, Sevilla IA, Fuertes M, Elguezal N, Garrido JM. Different lesion distribution in calves orally or intratracheally challenged with *Mycobacterium bovis*: Implications for diagnosis. *Veterinary Research*. 2018;49:74.
- Tanner E, White A, Acevedo P, Marcos J, Gortázar C. Wolves contribute to disease control in a multi-host system. *Scientific Reports*. 2019;9:7940.
- Vicente J, Barasona JA, Acevedo P, de la Fuente J, Gortázar C. Temporal trend of tuberculosis in wild ungulates from Mediterranean Spain. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2013;60:92-103.

Un caso de tuberculosis zoonótica poliresistente

Bernat Pérez de Val¹, Beatriz Romero², María Teresa Tórtola³, Laura Herrera León⁴, Pilar Pozo², Irene Mercader⁵, José Luís Sáez⁶, Mariano Domingo^{1,7}, Enric Vidal¹

¹IRTA, Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA, IRTA-UAB), Bellaterra, Barcelona. ²VISAVET Centro de Vigilancia Sanitaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ³Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona. ⁴Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid. ⁵Departament d'Acció Climàtica, Alimentació i Agenda Rural de la Generalitat de Catalunya, Barcelona. ⁶Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Madrid. ⁷Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

Correspondencia:

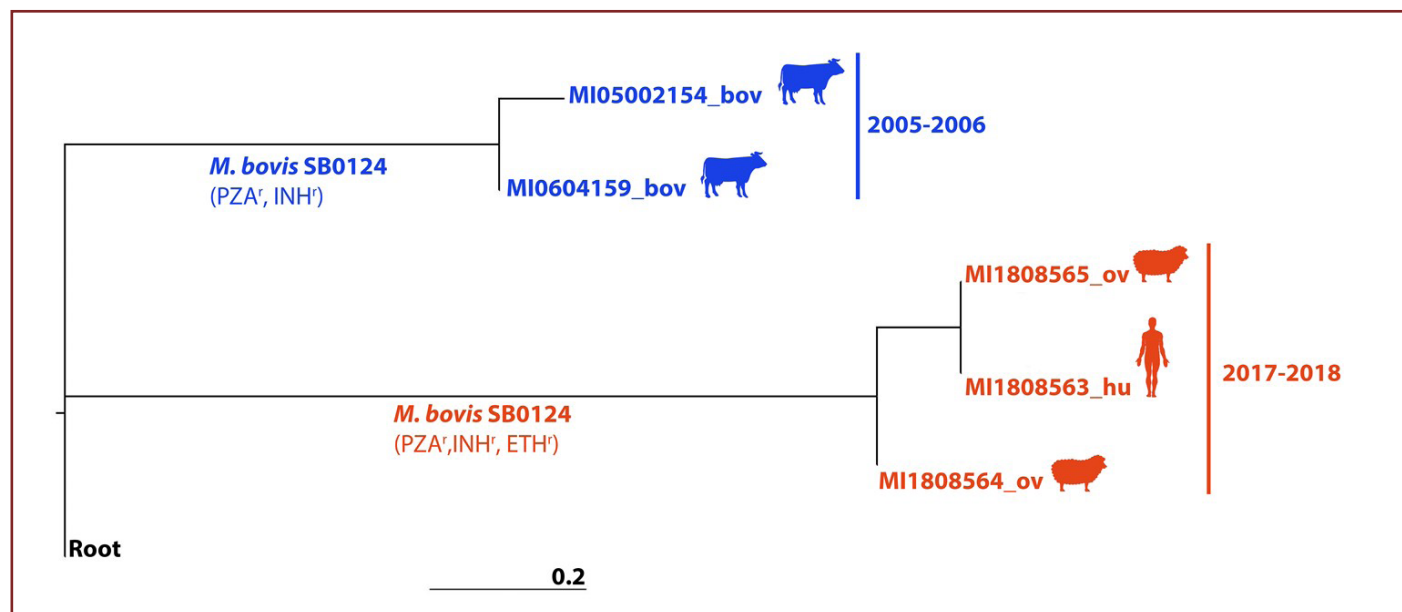
Bernat Pérez de Val

E-mail: bernat.perez@irta.cat

La tuberculosis (TB), causada por los bacilos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), es una enfermedad infecciosa que afecta a una amplia variedad de mamíferos, incluyendo animales domésticos, silvestres y seres humanos. En concreto,

la TB animal, causada principalmente por *M. bovis* y *M. caprae*, es una enfermedad zoonótica endémica en muchos países y sometida a campañas de erradicación en la especie bovina en algunos de ellos. A pesar de que la OMS, la OIE y la FAO ya han

Figura 1. Árbol filogenético que muestra el número medio de sustituciones de nucleótidos de los aislados de *M. bovis* obtenidos del ganadero y dos ovinos (2017 y 2018, respectivamente), y dos cepas aisladas en bovinos de la misma comarca en 2005 y 2006. Se identificó el espoligotipo SB0124 en todas las cepas. Las cepas humanas y ovinas mostraron resistencia a PZA, INH y ETH, mientras que las cepas bovinas mostraron resistencia a PZA e INH.



establecido una hoja de ruta para el control de la TB zoonótica desde una perspectiva de una sola salud¹, la TB en pequeños rumiantes prácticamente no está sometida a programas de control. No obstante, numerosos estudios avalan que cabras y ovejas pueden actuar como reservorios naturales de CMTB^{2,3} y suponer un riesgo de transmisión de TB a las personas. En esta comunicación se presenta un caso zoonótico de TB en Catalunya entre ovejas y el ganadero a cargo del rebaño, con el agravante que la cepa de *M. bovis* aislada, tanto en animales como en el ganadero, no solamente era resistente a la pirazinamida (como es habitual en *M. bovis*), pero también a la isoniazida y la etionamida⁴. Sorprendentemente, una investigación retrospectiva de cepas de *M. bovis* con el mismo espilgotipo (SB0124) aisladas en bovinos de la misma comarca 12 años antes, rebeló la presencia de resistencias a la isoniazida en las mismas (Figura 1).

Además, un estudio reciente de secuenciación completa del genoma de aislados de CMTB en animales en Catalunya ha evidenciado que varias de ellas presentan polimorfismos compatibles con resistencia a isoniazida⁵. Por lo tanto, la circulación de cepas poliresistentes de *M. bovis* en el ganado o la fauna cinegética supone un riesgo para las personas en contacto con

estos animales, poniendo de relieve la necesidad del trabajo coordinado y cooperativo de las autoridades competentes en salud pública y sanidad animal en relación con la vigilancia y control de la tuberculosis en escenarios de posible interacción entre personas y animales.

Bibliografía

1. WHO, FAO, OIE. Roadmap for zoonotic tuberculosis. WHO. 2017;20. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2017/zoonotic_TB/en/
2. Napp S, Allepuz a, Mercader I, Nofrarias M, López-Soria S, Domingo M, *et al.* Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. *Vet Rec.* 2013;172(25):663.
3. Muñoz-Mendoza M, Romero B, Del Cerro A, Gortázar C, García-Marín JF, Menéndez S, *et al.* Sheep as a Potential Source of Bovine TB: Epidemiology, Pathology and Evaluation of Diagnostic Techniques. *Transbound Emerg Dis.* 2016 D;63(6):635–46.
4. Pérez de Val B, Romero B, Tórtola MT, León LH, Pozo P, Mercader I, *et al.* Polyresistant *Mycobacterium bovis* Infection in Human and Sympatric Sheep, Spain, 2017–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1241–2.
5. Perea C, Ciaravino G, Stuber T, Thacker TC, Robbe-Austerman S, Allepuz A, *et al.* Whole-Genome SNP Analysis Identifies Putative *Mycobacterium bovis* Transmission Clusters in Livestock and Wildlife in Catalonia, Spain. *Microorg.* 2021;9(8):1629.

Brote de tuberculosis bovina en una comarca de Cantabria (2021)

Aniceto Blasco¹, Ismael Esparza²

¹Médico de familia. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Cantabria. ²Veterinario. Consejería de Desarrollo Rural, Ganadería, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. Santander.

Correspondencia:

Aniceto Blasco

E-mail: AnicetoBlasco@hotmail.com

En los meses de mayo/junio de 2021 la Consejería de Desarrollo Rural, Ganadería, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, realizó la Campaña Anual de Saneamiento Ganadero (CSG), que incluye entre otras pruebas la Intradermo tuberculinización (IDTB), a todos los animales mayores de seis semanas en el municipio de Val de San Vicente en Cantabria. Se intervinieron un total de 101 explotaciones ganaderas de vacuno tanto de carne como de leche a las que administró la PPD para el estudio de las reses.

En las localidades de Serdio/Estrada, de un total de 646 reses en 19 explotaciones, el resultado fue positivo/dudoso a la PPD en 75 de ellas (11,55%), viéndose afectadas 14 ganaderías. En la última CSG que se realizó en dicha zona en los meses de abril/mayo de 2020 no se diagnosticó ningún caso en estas poblaciones.

Dadas su magnitud y virulencia, lo avanzado de las lesiones y constatarse en las reses sacrificadas un alto porcentaje de lesiones compatibles con el Complejo Mycobacterium Tuberculosis (CMT), se realizó una evaluación de actuaciones por parte de la Consejería de Ganadería y la Consejería de Sanidad, práctica habitual cuando desde el servicio de sanidad animal detecta casos de tuberculosis en el ganado.

La zona de detección del foco ha sido tradicionalmente una zona de producción láctea situada en la Zona Costera. Sin embargo, desde comienzos del siglo XXI se está produciendo un cambio de orientación productiva en Cantabria. Predominaba el sector lácteo mientras el sector cárnico se limitaba a razas autóctonas y en zonas de alta montaña. La reestructuración del sector lácteo, altamente especializado y la necesidad de incrementar las producciones ha generado una disminución de las explotaciones lácteas reconvirtiéndose muchas de ellas en reproducción cárnica con razas de alto valor. Este fenómeno supone un cambio del modelo productivo y del manejo de los animales en unas explotaciones donde la interacción entre animales de producción con fauna silvestre es constante, compartiendo unidades epidemiológicas y vínculos sanitarios que dificultan el programa de erradicación de una enfermedad multi-hospedador.

Tras el estudio realizado por el Servicio de Sanidad y Bienestar Animal se observa que el principal reservorio de CMT en este brote ha sido el ganado bovino, sin embargo, otras especies domésticas se han visto afectadas como ha sido el ganado ovino, lo que hace pensar en que la circulación y el poder infectivo ha sido alto.

Se investigó también la fauna silvestre del área afectada detectándose casos positivos en jabalís y tejones (hospedadores preferentes para el bacilo). Esta complejidad en la red de hospedadores da una estabilidad a la presencia y mantenimiento de la infección por el complejo CMT en el área afectada.

Dada la rápida propagación, alta incidencia de infección en los rebaños afectados y la presencia de lesiones en la mayoría de los linfocentros y órganos, como el pulmón, en al menos 4 explotaciones, se determinó la adopción de una serie de medidas entre las que destacan el vacío sanitario de tres de las explotaciones afectadas, la inmovilización y el confinamiento de las explotaciones del foco y las de las de la zona tampón (área colindante que rodea al foco) así como realización de posteriores pruebas IDTB y de Gamma interferón.

Por otra parte, el Servicio de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, analizó la información y la relación geográfica de casos y, junto a los equipos de Atención Primaria de la zona, realizó un cribado a los titulares y empleados de las explotaciones afectadas. Se identificaron 20 trabajadores como contactos frecuentes del ganado en las 14 ganaderías con reses afectadas de Serdio y Estrada y se realizó la prueba de la tuberculina a un total de 18 trabajadores, dado que un ganadero se negó ello y otro tenía un Mantoux positivo previo.

Se mantuvo siempre un excelente flujo de comunicación entre ambas consejerías lo que facilitó enormemente la localización y tipo de explotación de cada una de las 14 ganaderías afectadas. En el estudio se identificaron diez ganaderías con reses para carne y cuatro ganaderías mixtas, es decir, con vacas de leche y de carne.

Los resultados del primer Mantoux entre trabajadores y empleados fueron de tres pruebas positivas (16,6%). Se realizó el IGRA a dos de ellos que se encontraban previamente vacunados de la BCG, resultando positivas y confirmándose el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Dos meses después se administró el segundo Mantoux sin nuevas positividades.

Una vez analizados los resultados, destacó que los trabajadores con Mantoux positivo pertenecieran a las tres explotaciones que trabajaban con vacas de leche enfermas, mientras que entre las explotaciones exclusivas de carne no se obtuviera ningún resultado positivo en sus trabajadores.

Los cuidados de ambos tipos de ganado no son iguales. Mientras el ganado de carne transcurre la mayor parte de su tiempo en semi-libertad en el exterior, la vaca de leche, que también pasta en el campo junto al resto de animales, retorna dos veces al día al establo para la extracción de leche en una estancia, donde mantiene un contacto con el ganadero muy próximo. Resulta plausible que el mayor contacto ganadero con la vaca de leche haya sido un factor de riesgo para la transmisión zoonótica de la tuberculosis en este brote.

MESA: Diagnóstico

Moderadores: **Montserrat Garrigó.** *Microbióloga. Servei de Microbiologia. Hospital de San Pau. Barcelona.*
Julià González. *iMicrobióloga. Servei de Microbiologia-CDB. Hospital Clínic-ISGlobal. Barcelona.*

Valor del ADA para el diagnóstico de la tuberculosis pleural en escenarios de baja prevalencia: aplicación del *machine learning*

Alberto García-Zamalloa¹, Rafael Arnay², Iván Castilla-Rodríguez², Urko Aguirre³, Jorge Taboada⁴, Arantazu Arrospide⁵, Nekane Mugika⁶, Iñaki Salegi⁶, Begoña Basauri⁷, Gustavo Cilla⁸, Diego Vicente⁸, Marta Alonso⁸, Borja Aguinagalde⁹, Emilio Perez-Trallero⁸

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mendara, Gipuzkoa. ²Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. ³Unidad de Investigación Clínica, Hospital de Galdakao, Bizkaia. ⁴Unidad de Investigación Clínica, Hospital de Mendara, Gipuzkoa. ⁵Unidad de Investigación Clínica integrada del Hospital Alto Deba, Arrasate, Gipuzkoa. ⁶Servicio de Neumología, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa. ⁷Laboratorio de Bioquímica, Hospital de Mendara, Gipuzkoa. ⁸Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa. ⁹Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa.

Correspondencia:

Alberto García-Zamalloa

E-mail: alberto.garciazamalloa@gmail.com

La tuberculosis pleural (TPE) es una manifestación paucibacilar de la enfermedad, como consecuencia el diagnóstico microbiológico es más difícil de obtener, la baciloscopia en líquido pleural ofrece un rendimiento del 1%, los cultivos específicos de micobacterias son positivos en un 35% y la PCR (Xpert MTB/RIF) no sobrepasa el 13-29% en sensibilidad. Ello ha obligado históricamente a la realización de métodos diagnósticos más agresivos, fundamentalmente la biopsia pleural¹. Como alternativa, en las últimas décadas se ha buscado un biomarcador con suficiente valor diagnóstico. El valor de Adenosina Deaminasa (ADA) en líquido pleural ha resultado el más coste-efectivo. No obstante, y bajo una interpretación Bayesiana de su valor diagnóstico, en un escenario de baja prevalencia de la enfermedad (baja probabilidad pre-test) el ADA se consideraría útil únicamente para descartar el origen tuberculoso de un derrame pleural en caso de presentar un valor bajo, es decir, únicamente mantendría importancia su Valor Predictivo Negativo². El *Machine Learning* es la ciencia que hace capaz a la computadora de aprender a partir de los datos a diferenciar los distintos elementos en estudio, la computadora es entrenada y no programada^{3,4}, y su empleo en Medicina está encontrando cada vez una mayor aplicación⁵. Utilizando el *Machine Learning* analizamos el valor del ADA en líquido pleural asociado a la edad y a los parámetros habituales de la rutina en líquido pleural en la práctica clínica diaria para el

diagnóstico de predicción de tuberculosis pleural en un escenario de baja prevalencia de la misma, y paralelamente analizamos su capacidad para clasificar aquellos derrames pleurales más probablemente tumorales (MPE) entre los no tuberculosos.

Material y método

Entre Marzo de 2013 y Junio de 2020 hemos incluido en el presente estudio de forma prospectiva 230 casos consecutivos de derrame pleural exudativo y linfocitario, todo ello se ha llevado a cabo en la provincia de Gipuzkoa y han participado un hospital terciario (Hospital Universitario Donostia), tres hospitales comarcales (Bidasoa, Urola y Bajo Deba) y dos hospitales privados (Policlínica Gipuzkoa-Quirón Salud y Clínica de la Asunción), con una capacidad total de 1.725 camas y abarcando una población de 720.000 habitantes. La incidencia media anual de tuberculosis en la provincia durante el periodo de estudio ha sido de 14 casos por cien mil habitantes y en todo momento se ha mantenido por debajo de 20 casos por cien mil habitantes. Se han diagnosticado en la provincia un total de 1.177 casos de derrame pleural, de los cuales 45 (uno de ellos exudado neutrofílico en su primera muestra de líquido pleural) han sido de origen tuberculoso, con la consiguiente prevalencia o probabilidad pre-test de 3,8%. Los criterios de inclusión en el estudio han sido: 1) edad superior a 16 años, 2) derrame pleural diagnosticado *de novo* y exudativo

(según los criterios de Light) y linfocitario, entendiendo por tal aquellos con >50% de linfocitos, 3) diagnóstico de certeza y 4) consentimiento informado firmado.

Los criterios diagnósticos de TPE han sido: 1) Cultivo positivo en líquido pleural, esputo o biopsia pleural, 2) Xpert MTB/RIF positivo en líquido pleural, esputo o biopsia pleural, o 3) presencia de granulomas en biopsia pleural (cerrada o por toracoscopia). Los criterios diagnósticos de MPE han sido: 1) células malignas en líquido pleural o 2) células malignas en biopsia pleural.

En todas las muestras de líquido pleural se ha determinado el valor del ADA, así como la rutina habitual: pH, glucosa, proteínas, Lactato Deshidrogenasa, recuento de leucocitos y de hemáties, además de citología y cultivo habitual y micobacterias. A efectos del análisis estadístico del estudio se tomaron siempre los valores correspondientes a la primera muestra de líquido pleural, pero las sucesivas muestras se tuvieron en cuenta a efectos de obtener un diagnóstico (citología o cultivo positivos, por ejemplo).

Determinamos el tamaño muestral mediante el programa estadístico Epidat 3.1: para una sensibilidad de 95%, una especificidad del 90% y con una probabilidad pre-test de 10%, un nivel de significación del 5% y una precisión del 5% el tamaño mínimo muestral necesario era 200 pacientes. Estimando una pérdida de 25%, establecimos el tamaño muestral final en 250 pacientes.

Una vez incluídos todos los casos, hemos procedido a la utilización de seis clasificadores del *Machine Learning*: *Multi*

Layer Perceptron, *Logistic Regression*, *Support Vector Machine*, *Decision Tree*, *K-nearest Neighbors* y *Random Forest*. El proceso de clasificación lo llevamos a cabo en dos tiempos: 1) clasificación tuberculosis/no tuberculosis, y 2) dentro de los casos de no tuberculosis, clasificación de más probablemente tumorales y otros. Paralelamente hemos llevado un análisis Bayesiano calculando la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) del ADA y de las demás variables ya enumeradas en función de la probabilidad pre-test.

Resultados

De los 230 casos incluídos, 44 eran tuberculosos (19%), 124 eran tumorales (54%) y 62 eran de otras etiologías (27%). En relación a los tumorales, 77 casos eran de origen pulmonar, 15 eran mesoteliomas, 10 eran linfomas y 22 casos eran tumorales de otros orígenes. El ratio masculino/femenino fue 135/95 y la edad media fue 69 años. Doce de los 44 casos de TPE fueron diagnosticados en pacientes de origen no español (27%, $p < 0.001$). Todos los parámetros en estudio salvo el pH y el número de leucocitos en cifras absolutas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de derrames (Tabla 1).

Siguiendo los porcentajes de los grupos diagnósticos incluídos en el estudio (19% tuberculosis, 54% tumorales, 27% otros) establecimos un conjunto de entrenamiento de 80% y

Tabla 1. Características de los pacientes y de los parámetros de los líquidos pleurales según el diagnóstico.

	Tuberculous		Malignant		Parapneumonic/ Other effusions		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Total	44	19.1	124	53.9	62	27	
Sex							0.21
Male	31	70.4	70	56.4	34	54.8	
Female	13	29.6	54	43.6	28	45.2	
Nationality							<0.001
Spanish	32	72.7	121	97.6	58	93.6	
Other	12	27.3	3	2.4	4	6.4	
	Median	P ₂₅ - P ₇₅	Median	P ₂₅ - P ₇₅	Median	P ₂₅ - P ₇₅	
Age, years	54.8	22.2	68.1	12.7	68.8	18.5	0.001
ADA, U/l	72	57.3-81	22	18-27.5	23	19-38	<0.001
pH	7.4	7.4 - 7.5	7.4	7.4-7.5	7.5	7.4-7.5	0.08
Glucose	84.5	66-96	101	84-120.5	110.5	92-128	<0.001
Cell no.	2315	1338.5-4126	1760.5	1140-2905	1715.5	618-3056	0.06
MNC	93	80-97.8	91.5	79.3-96	75	59-86	<0.001
PMNC	7	2.2-20	8.5	4.05-20.75	25.5	14-41	<0.001
RBC	3650	1805-10000	8000	2840-29300	6950	2700-40000	0.04
LDH, U/l	444.5	266.5-651.5	403	212-623	212.5	165-372	<0.001
Proteins	5	4.6-5.3	4.4	3.8-4.8	4.3	3.5-4.9	<0.001
LDH/ADA	6.1	4.2-10.7	15.5	9-28.4	10.1	7.3-15.9	<0.001

Tabla 2. Importancia relativa o “peso” de cada parámetro incluido en el proceso de clasificación calculado por Random Forest.

Feature	Importance
ADA	0,55
Age	0,14
Glucose	0,07
Proteins	0,06
MNC	0,05
RBC	0,03
Cell no	0,02
LDH	0,02
pH	0,02

un conjunto de prueba de 20%. En la Tabla 2 se puede apreciar la importancia relativa adjudicada mediante el clasificador *Random Forest* de cada parámetro incluido en el proceso de clasificación; el ADA y la edad son los más determinantes, no obstante hemos decidido mantener todas las variables en el proceso de clasificación.

Mediante el clasificador *Support Vector Machine*, en el conjunto de entrenamiento hemos clasificado correctamente 32 de 35 casos de TPE y 89 de 98 casos de MPE (sensibilidad de 91,4% y 90,8% respectivamente); al mismo tiempo cabe resaltar que 3 de 149 derrames no tuberculosos han sido diagnosticados como tales y 29 de 86 derrames no tumorales han sido diagnosticados como si lo fueran (especificidad 98% para TPE y 66% para MPE, esto último a expensas de una tendencia calculada al sobrediagnóstico y la alta sensibilidad). Es importante además hacer notar que los 3 casos de TPE erróneamente clasificados lo fueron como malignos, lo cual llevaría a pruebas diagnósticas más invasivas que conducirían al diagnóstico correcto. Finalmente solo 6 de los 98 casos de MPE fueron diagnosticados como “Otros”, esto es, 92 de 98 casos de MPE fueron diagnosticados como MPE o TPE (93,9%).

En el conjunto de testeo clasificamos correctamente 8 de 9 casos de TPE y 24 de 26 casos de MPE (sensibilidad 88,8% para

TPE y 92,3% para MPE); 2 casos de derrame no tuberculoso fueron diagnosticados como tales de un total de 37 casos y 6 de 20 casos de derrame no tumoral fueron clasificados como malignos (especificidad 94,5% para TPE y 70% para MPE). Solamente 1 de 26 casos de MPE fue diagnosticado como “Otros”, es decir 25 de 26 casos de MPE fueron clasificados como MPE o TPE (96,1%).

Los seis clasificadores del *Machine Learning* obtuvieron un área bajo la curva (AUC) de 96%-98% en la identificación de los casos incluidos en el estudio, tal y como se expresa en la Tabla 3.

En términos de análisis Bayesiano, procedimos a comparar la precisión diagnóstica de los seis clasificadores mediante *Machine Learning* con los resultados obtenidos combinando el ADA y el porcentaje de linfocitos en líquido pleural. El punto de corte óptimo calculado para el ADA resultó confirmarse en 40 U/L:

- La combinación de ADA + porcentaje de linfocitos presentó una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 97%, 93%, 35% y 100% respectivamente.
- La combinación de todas las variables incluidas en este estudio mostraron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 91%, 98%, 64% y 100%.

En la Figura 1 y Tabla 4 se expone la comparación de ambas opciones diagnósticas. Es destacable el aumento del Valor Predictivo Positivo del conjunto de variables en estudio, máxime en

Figura 1.

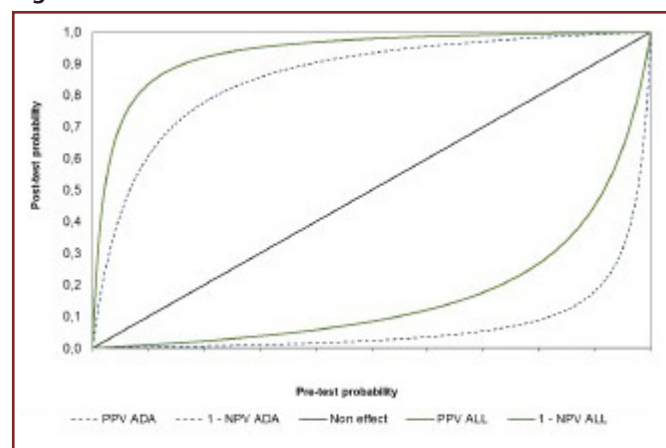


Tabla 3. Umbral, área bajo la curva y precisión diagnóstica de los seis clasificadores con el conjunto de testeo.

Method	T	AUC	Acc (95% CI)	SEN (95% CI)	SPF (95% CI)
Logit	0.28	0.98	0.96 (0.85, 0.99)	1.00 (0.66, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
SVC	0.35	0.96	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
DT	0.40	0.96	0.96 (0.85, 0.99)	1.00 (0.66, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
KNN	0.30	0.96	0.91 (0.79, 0.98)	0.78 (0.40, 0.97)	0.95 (0.82, 0.99)
RF	0.43	0.98	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
MLP	0.17	0.98	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)

Tabla 4. Comparación en términos de análisis Bayesiano de la precisión diagnóstica utilizando 1) ADA + porcentaje de linfocitos y 2) todas las variables incluidas en este estudio.

ADA + LYM			All	
Sensitivity	98%		91%	
Specificity	93%		98%	
Pre-test probability	PPV	NPV	PPV	NPV
5%	42.4%	99.8%	70.5%	99.5%
10%	60.8%	99.7%	83.5%	99.0%
15%	71.2%	99.6%	88.9%	98.4%
20%	77.8%	99.4%	91.8%	97.8%
30%	85.7%	99.0%	95.1%	96.2%
40%	90.3%	98.4%	96.8%	94.2%
50%	93.3%	97.6%	97.8%	91.6%

escenarios de baja probabilidad pre-test como el nuestro; tal es así que para una probabilidad pre-test del 10% de TPE (considerado como límite bajo de prevalencia), el VPP del conjunto de variables utilizadas en el estudio asciende a 83,5%.

Discusión

En nuestro estudio hemos demostrado que el ADA, asociado a parámetros sencillos de obtener en la práctica clínica diaria como la edad y la rutina realizada en las muestras de líquido pleural, tienen un alto poder diagnóstico predictivo mediante el *Machine Learning*, todo ello en un contexto de baja prevalencia o probabilidad pre-test como el nuestro, con una incidencia anual media 14 casos /100.000 habitantes y una prevalencia de TPE de 3,8%. Al mismo tiempo hemos demostrado la utilidad de esta herramienta para clasificar aquellos derrames pleurales más probablemente malignos entre los no tuberculosos.

El ADA se ha mostrado históricamente como el biomarcador más coste-efectivo para el diagnóstico de TPE. Desde su descubrimiento en 1978⁶ se han llevado a cabo cinco grandes meta-análisis⁷⁻¹¹, que demuestran una sensibilidad de 92% y una especificidad de 90%, para un punto de corte de 40 U/L. No obstante y siguiendo el análisis Bayesiano el ADA ha mantenido únicamente su VPN en escenarios de baja prevalencia. Uno de las principales dificultades de la utilización del ADA es la presencia de un nivel elevado de la misma en algunas otras enfermedades, y sobre todo en un pequeño porcentaje de derrames tumorales, lo cual constituye un problema en dichos escenarios^{12,13}.

En 2012 publicamos un estudio retrospectivo desarrollado en un escenario de incidencia tuberculosa descendente entre los años 1998-2008, en el que demostrábamos que la asociación

de un porcentaje linfocitario >50% al ADA aumentaba considerablemente el Valor Predictivo Positivo de éste último, máxime en contexto de baja probabilidad pre-test¹⁴. Nuestro estudio era retrospectivo y el ADA elevado más la respuesta al tratamiento específico era el criterio diagnóstico en 2 de cada 3 pacientes diagnosticados de TPE, por lo que el sesgo era evidente. No obstante otros autores en Europa Occidental publicaron en años subsiguientes sus experiencias en este sentido con resultados prometedores^{15,16}.

En el estudio actual nos propusimos incluir todos los pacientes de forma prospectiva y con diagnóstico de certeza; y añadimos más parámetros de fácil disposición en la práctica clínica habitual. Todos los parámetros anteriormente expuestos los hemos utilizado para enseñar a clasificar un 80% de los derrames a las herramientas clasificadoras del *Machine Learning*, y con el 20% restante hemos comprobado los resultados de ese entrenamiento. Como se ha podido demostrar hemos sido capaces de clasificar en el conjunto de entrenamiento los casos de TPE con una sensibilidad y una especificidad del 91,4% y 98% respectivamente, y en relación a los casos de MPE hemos obtenido una sensibilidad y especificidad de 90,8% y 66,2% respectivamente (por priorización del sobrediagnóstico y el aumento de la sensibilidad sobre la especificidad). En cuanto al conjunto de testeo los resultados se han confirmado como similares: sensibilidad y especificidad de 88,8% y 94,5% para TPE y 92,3% y 70% para MPE respectivamente.

Conclusión

El ADA, combinado con la edad y los parámetros rutinarios del líquido pleural, es útil para el diagnóstico de presunción de tuberculosis pleural mediante el empleo del *Machine Learning* en escenarios de baja prevalencia; secundariamente se puede obtener como valor añadido una diferenciación de aquellos más probablemente tumorales entre aquellos clasificados como “no tuberculosos”.

Bibliografía

1. Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Annals of translational medicine*. 2016;4(15):282[288]. doi:10.21037/atm.2016.07.23.
2. Skouras VS, Kalomenidis I. Pleural fluid tests to diagnose tuberculous pleuritis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(4):367[377]. doi:10.1097/MCP.0000000000000277.
3. Chollet F. *Deep Learning with Python*. Manning Publications Co.; 2017.
4. Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning*. Springer; 2006.
5. Leha A, Hellenkamp K, Unsold B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfu G, et al. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PloS one*. 2019;14(10):e0224453. doi:10.1371/journal.pone.0224453.

6. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine Deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *British Medical Journal* 1978 Dec 23; 2 (6154): 1751-1752. doi: 10.1136/bmj.2.6154.1751-a.
7. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):777-786.
8. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):744-754.
9. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(4):217-224.
10. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(3):e0213728. doi:10.1371/journal.pone.02113728.
11. Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, Martínez-Alonso M, Porcel JM. Diagnostic accuracy of pleural fluid adenosine deaminase for diagnosing tuberculosis. Meta-analysis of Spanish studies. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2019;55(1):23-30. doi:10.1016/j.arbres.2018.05.007.
12. Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert review of respiratory medicine*. 2019;13(8):747-759. doi:10.1080/17476348.2019.1637737.
13. Shaw JA, Ahmed L, Koegelenberg CF. Effusions related to TB. Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG, et al. *Pleural Disease* (ERS Monograph) Sheffield, European Respiratory Society. 2020; p. 172-192. doi:10.1183/2312508X.10023819.
14. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. *PloS one*. 2012;7(6):e38729. doi:10.1371/journal.pone.0038729.
15. Michot JM, Madec Y, Bulifon S, Thorette-Tcherniak C, Fortineau N, Noel N, et al. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016;84(3):215-220.
16. Arnold DT, Bhatnagar R, Fairbanks LD, Zahan-Evans N, Clive AO, Morley AJ, et al. Pleural fluid adenosine deaminase (pfADA) in the diagnosis of tuberculous effusions in a low incidence population. *PloS one*. 2015;10(2):e0113047. doi:10.1371/journal.pone.0113047.

Evaluación del Xpert MTB/XDR para la detección de resistencias a isoniácida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea en un área de baja incidencia

M. Teresa Tórtola

Microbióloga. Unidad de Salud Internacional-TB Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

M. Teresa Tórtola

E-mail: ttortola@vhebron.net

La tuberculosis drogoresistente (TB-DR) es una amenaza para la salud pública y amenaza los avances recientes en el control mundial de la tuberculosis. En el último informe de la OMS, durante el año 2019 cerca de medio millón de personas desarrollaron resistencia a la rifampicina (TB-RR), el 78% de los cuales tuvieron una TB multiresistente (TB-MDR). Los tres países con el mayor porcentaje de resistencias fueron India (27%), China (14%) y la Federación de Rusia (8%)¹.

Según el último informe de la OMS, nuestro país tiene una baja incidencia de tuberculosis (<10 casos por 100 000 habitantes). El porcentaje de TB-RR/MDR en los nuevos casos diagnosticados de TB estaría entre 3-5,9%, y del 16-29% en los casos de tuberculosis tratados previamente¹.

Para un buen control de la tuberculosis se necesita una diagnóstico rápido de la misma pero actualmente se hace necesario

la detección rápida de resistencias. Las técnicas moleculares han sido las técnicas que permiten detectar a *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) y también las resistencias a los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis. Además de la rapidez, estas técnicas deben ser sensibles, específicas y fáciles de realizar.

En el tratamiento de la tuberculosis, la isoniácida y la rifampicina son los medicamentos bactericidas más potentes. La resistencia a la rifampicina se considera como un marcador de multiresistencia ya que la resistencia a este fármaco raramente se presenta sola y frecuentemente viene asociada a resistencia a la isoniácida.

En las últimas décadas se han desarrollado diferentes técnicas para la detección de MTBC pero de todas ellas destaca el Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, EE. UU.), que fue respaldado por la

OMS en 2010, ya que significó una mejora del diagnóstico de la TB y la detección de la resistencia a la rifampicina (TB-RR) a nivel mundial. En 2017, la OMS evaluó y recomendó el Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) ya que supone una mejora de la sensibilidad y especificidad del Xpert MTB/RIF².

Recientemente se ha comercializado el Xpert MTB/XDR que detecta resistencia a isoniazida, etionamida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina). La duración del test es de 90 minutos.

En nuestro laboratorio de han realizado 8 determinaciones con el el Xpert MTB/XDR que correspondía a 8 pacientes, 2 autóctonos y 6 no autóctonos. Se trabajaron 6 muestras (5 muestras respiratorias, 1 punción ganglionar) y 2 cepas. Los resultados fueron: se detectaron 8 M.tuberculosis complex, 4 multirresistentes, 1 pre-XDR y 3 sensibles. El aislado de MTBC pre-XDR presentó resistencia a rifampicina, isoniazida y fluoroquinolonas. Todos los pacientes en los que se aislaron TB-MDR y TB-preXDR fueron no autóctonos.

El Xpert Ultra tiene muchas ventajas y en su presentación anterior Xpert MTB/RIF ha presentado una revolución en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y en la detección de resis-

tencias a rifampicina a nivel mundial. El Xpert MTB/XDR viene a completar la detección de resistencias ya que además de poder detectar las TB-MDR y TB-preXDR también permite detectar la monoresistencia a isoniácida. En un entorno como el nuestro con una baja incidencia de TB-MDR pero con un porcentaje elevado de resistencia a isoniácida se necesita una técnica de detección rápida de isoniácida como lo realiza el Xpert MTB/XDR. Pero el dilema está en cómo realizar el algoritmo diagnóstico. En el caso de TB-MDR sería el siguiente: a todo Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra que detecte resistencia a rifampicina se emplearía el cartucho de Xpert MTB/XDR para poder detectar otras resistencias asociadas. Pero ante un resultado de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra de MTBC sensible a rifampicina surge el dilema de si está justificado económicamente añadir el Xpert MTB/XDR, porque uno de los inconvenientes del Xpert es su coste.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2020). Global tuberculosis report 2020.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020.

¿Tuberculosis diseminada en aumento? el caso del servicio de enfermedades infecciosas del HUGTIP

Sílvia Roure¹, Cristina Vilaplana²

¹PROSICS Metropolitana Nord, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ²Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. UAB, CIBERES.

Correspondencia:

Sílvia Roure, Cristina Vilaplana

E-mail: sroure.mn.ics@gencat.cat, cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que afecta a millones de personas en el mundo y es la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa tras la Covid¹. Aunque los países con más alta incidencia de TB se concentran en Asia y el África Subsahariana, la TB continúa siendo un problema para los sistemas nacionales de salud (SNS) de los países desarrollados. En Europa la TB alcanza alta endemividad especialmente

en ciudades grandes y afecta a poblaciones vulnerables (niños, gente mayor, pacientes con alta morbilidad, hacinamiento o desnutrición en un contexto de precariedad social). Otro aspecto de interés es la posibilidad de que la inmigración desde países con altas tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos pueda complicar el problema de la multirresistencia en los países industrializados. En Europa un tercio de los casos nuevos

de TB en 2016 ocurrieron en personas nacidas fuera del país, refugiados o con nacionalidad distinta a la del país donde fueron diagnosticados, y estos tenían un pronóstico peor, por lo que se considera que un diagnóstico y tratamiento de TB a tiempo a las personas migrantes es crucial². En nuestro entorno, la TB también afecta desproporcionadamente a personas nacidas en países con alta incidencia de TB y grupos desatendidos socialmente, evidenciando graves desigualdades entre los distintos distritos y territorios. Según el último informe elaborado por la Agencia de Salud Pública de Cataluña la incidencia de TB en Cataluña en 2018 mostraba una frenada en el declive observado en los últimos años y la mitad de los casos de TB (52,4%) habían sido diagnosticados en personas inmigrantes. En el año 2018 la tasa de incidencia de la TB en personas autóctonas fue de 7,6 casos por 100.000 habitantes, y la de personas inmigrantes de 37,6 casos por 100.000 habitantes, una tasa casi 5 veces superior a la del grupo de autóctonos³.

Con la aparición de la pandemia por SARS-CoV2 y ante la disrupción evidente tanto por la situación epidémica per se como por las distintas medidas gubernamentales dictadas con el fin de contenerla, el impacto sobre las otras enfermedades ha sido importante aunque todavía no medido propiamente. Y sin embargo en el caso de la TB datos preliminares ya apuntaban a que el impacto podía ser enorme, lo que ha sido ya confirmado por el informe más reciente de la OMS, que ha reportado un descenso dramático de nuevos diagnósticos y tratamientos y el aumento de mortalidad por TB reportados en su informe más reciente¹. En nuestro ámbito, si bien se ha evidenciado una menor incidencia pero no asociada una mayor proporción de enfermos con formas avanzadas de la enfermedad⁴ es probable que esta situación se limite a las formas pulmonares. Al transmitirse ambas infecciones por aerosol, muchas de las medidas de contención aplicadas a nivel epidemiológico (mascarilla y cuarentenas) podrían favorecer una menor transmisión, aunque no podemos descartar una declaración menor o un mayor retraso diagnóstico. De hecho, y contrariamente a las formas pulmonares, la experiencia en nuestro centro es que sí existe un mayor número de casos con formas de TB avanzadas y complejas, especialmente de TB diseminada con afectación de dos órganos o más.

Aunque los pulmones son los órganos principalmente afectados en la tuberculosis, en el 25% de los casos la afectación es extrapulmonar, predominantemente sin afectación pulmonar (19%)⁵. Últimamente se ha evidenciado un aumento significativo de las formas extrapulmonares en Europa, siendo del 16.4% en 2002 y del 22.4% en 2011. Las localizaciones típicas de la enfermedad extrapulmonar incluyen los ganglios linfáticos, la pleura, el tracto genitourinario, huesos y articulaciones y el tracto

gastrointestinal⁵. La tuberculosis diseminada (TbD) es resultado de la propagación hematogena de *Mycobacterium tuberculosis* y se observa más frecuentemente en huéspedes inmunocomprometidos especialmente en los países en desarrollo, donde la TbD es una de las principales causa de morbilidad y mortalidad. Como factores que se han asociado a un aumento en su incidencia es el uso concomitante de tratamiento farmacológico inmunosupresor, la infección por el VIH, la presencia de insuficiencia renal o cirrosis, y la duración de síntomas superior a 3 meses.

La TbD es una enfermedad potencialmente mortal, sobre todo si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan⁶. El diagnóstico es difícil debido a su cuadro clínico inespecífico y a la escasez de herramientas disponibles para confirmar el diagnóstico de laboratorio, como la baja sensibilidad de la tinción de bacilos ácido-resistentes y los cultivos que requieren mucho tiempo. La duración de los síntomas antes del diagnóstico es variable. Los pacientes pueden experimentar síntomas y signos progresivos a lo largo de días o semanas u ocasionalmente durante varios meses. La presentación clínica de la TbD es muy variable y suele incluir síntomas constitucionales subagudos o crónicos (como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos) con síntomas que varían según los órganos afectados. La incidencia global exacta de la tuberculosis diseminada aún no está clara; sin embargo, entre los adultos inmunocompetentes, se estima que representa menos del 2% de todos los casos de tuberculosis y hasta un 20% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar. Más del 50% de los pacientes suelen retrasar la búsqueda de ayuda médica durante más de un mes⁶. La tuberculosis diseminada es un importante problema sanitario en todo el mundo, asociado a una importante carga de morbilidad y mortalidad. Un mayor conocimiento de esta entidad podría mejorar el índice de sospecha del clínico y conducir a un mejor enfoque diagnóstico que permita un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Con el fin de estudiar los casos de TB diseminada en nuestro ámbito de referencia asistencial y su probable casuística, hemos realizado un análisis de las características socio-demográficas y clínicas de los casos diagnosticados de tuberculosis diseminada en HUGTIP del 2019 a septiembre del 2021. Con tal fin se recolectaron de forma prospectiva todos los casos incidentes de TbD diagnosticados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, hospital de tercer nivel que cubre una área de influencia de 1.300.000 habitantes y con una elevada tasa de población inmigrante (entre el 15 y el 20%) entre enero del 2019 a septiembre del 2021. Los resultados preliminares evidencian una alta complejidad, alta presencia de casos en población inmigrante (siendo la mitad en inmigrantes nacidos en subcontinente Indio (Punjab)) y un

retraso diagnóstico de 23 meses de media a pesar de múltiples consultas al SNS.

El contexto de pandemia caracterizado por un mayor hacinamiento y una crisis económica asociada podría haber influido en un aumento de las TBd aunque falta ver la evolución en el tiempo para confirmar dicha hipótesis.

Los programas de lucha contra la tuberculosis tienen que englobar aspectos culturales, económicos y médicos de la enfermedad, así como incidir especialmente en los grupos de riesgo, entre los que destaca la población inmigrante. Actualmente estamos trabajando en un plan de abordaje de la TB a implementar que integre Hospital y Atención Primaria de la zona, y que incluya una intervención específica para las poblaciones más afectadas. Los resultados obtenidos en este trabajo, el mapeado de los casos y la evidencia de su concentración en determinados distritos, nos facilitarán que las acciones comunitarias en nuestro ámbito territorial se concentren en estas zonas y sean dirigidas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Proença R, Mattos Souza F, Lisboa Bastos M, Caetano R, Braga JU, Faerstein E, *et al.* Active and latent tuberculosis in refugees and asylum seekers: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1–17.
3. Jané Checa M, Prats Viedma B, Valdivia Guijarro M, Fernández Gutiérrez C, García Lebrón M, López Espinilla, M. La tuberculosi a Catalunya l'any 2018. 2019.
4. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz M, Salgado-Barreira Á, Vázquez-Gallardo R, Túniz Bastida V, Anibarro L, *et al.* Descenso en la incidencia de tuberculosis y pandemia COVID-19, ¿ficción o realidad? *Arch Bronconeumol*. 2021;
5. Natali D, Cloatre G, Brosset C, Verdalle P, Fauvy A, Massart JP, *et al.* What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe*. 2020;16(4):1–18.
6. Khan FY. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup. *J Family Community Med* [Internet]. 2019;26(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31143078><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6515764>

TB screening in prisons with an electronic nose device

Cecile Magis-Escurra

Pulmonary physician. Radboud University Medical Centre, Department of Pulmonary Diseases, and University Centre for Chronic Diseases Dekkerswald, Nijmegen, The Netherlands.

Correspondence:

Cecile Magis-Escurra

E-mail: Cecile.Magis-Escurra@radboudumc.nl

The PriNose study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04407325) has recently started inclusion within the EUSAT-RCS TB research consortium (<https://www.eusattb.net/>). This study will be executed in three penal institutions in Paraguay. The aim of the study is to assess an electronic nose device (AeoNose™) for TB diagnosis in a vulnerable group. The comparison will be made to conventional TB screening methods such as questionnaires, physical exam, digital chest Xray (+CAD4TB software) and sputum sampling from those with signs or symptoms compatible with active disease. In case an individual is not capable to expectorate spontaneously nebulization with hypertonic saline is provided.

Until now, the AeoNose™, a hand held 'point of care' electronic nose device has been used in previous studies and showed pro-

misg results in different settings. It seems that the device may serve well as a TB triage test, as it meets the FIND/WHO minimum Target Product Profile, in highly endemic settings of vulnerable groups to select healthy subjects and people with active disease.

The electronic nose device we use in the PriNose study collects volatile organic compounds on three metal sensors and converts these signals from human breath into numeric vectors. These vectors are subsequently send to a central computer to be analyzed in a so-called neural network. The neural network is a machine learning process to recognize a TB patient and differentiate it from a healthy person. With machine learning techniques the sensitivity and specificity of a screening device will be optimized when entering more and more data over time.

The use of an electronic nose device to rule out TB might result in more easy and cost efficient TB screening programs for settings with high numbers of people, but with low resources in low and middle income countries. Studies in the past have only assessed the AeoNose™ for TB in small study cohorts. The PriNose study aims to sample, and also perform an intensive follow up of TB suspects in the first screening rounds, of a large group of inmates and also prison guards (>5000 people). First results of the study are expected in 2023.

References

1. Coronel Teixeira, *et al.* The electronic nose as a rule out test for tuberculosis in an indigenous population. *J Intern Med* 2021. doi: 10.1111/joim.13281.
2. Coronel Teixeira, *et al.* The potential of a portable, point of care electronic nose to diagnose tuberculosis. *J Infect* 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.003.
3. Mohamed, *et al.* Qualitative analysis of biological tuberculosis samples by an electronic nose based artificial neural network. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017. doi: 10.5588/ijtld.16.0677.
4. Saktiawati, *et al.* Diagnosis of tuberculosis through breath test: a systematic review. *EbioMedicine*. 2019. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.056
5. Zetola, *et al.* Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile organic compound patterns in exhaled breath samples. *J infect* 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2016.12.006

MESA: Investigaciones en TB

Moderadores: **Pere J. Cardona.** *Microbiólogo. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Alberto García-Basteiro. *Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça e Instituto de Salud Global de Barcelona.*

Diseño de un algoritmo de estadiaje de la tuberculosis activa para mejorar el manejo de pacientes a nivel asistencial (proyecto STAGE-TB). Datos preliminares

Arantxa Romero-Tamarit^{1,2}, María Munar^{1,3}, Kaori Levy da Fonseca^{1,5}, Lilibeth Arias^{1,5}, Nino Gogichadze¹, Zoran Stojanovic^{4,5}, Sílvia Roure⁶⁻⁷, Adrián Antuori^{2,8}, Pere-Joan Cardona^{1,2,8}, Antoni Noguera-Julian⁹, Antoni Soriano-Arandes¹⁰, Andrea Martín¹⁰, Maria Espiau¹⁰, Teresa Tortola¹¹, Maria Luiza de Souza-Galvão¹², M^a Ángeles Jiménez¹², Israel Molina¹³, Xavier Casas¹³, Núria López¹⁴, Marisol Domínguez-Álvarez¹⁴, Adrián Sánchez-Montalvá^{12,15}, Joan Pau Millet^{13,16,17} Cristina Vilaplana^{1,2,5}

¹Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. ²Departament de Microbiologia i Genètica, Universitat Autònoma de Barcelona. ³Universitat Pompeu Fabra. ⁴Servicio de Neumología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ⁵CIBER Enfermedades Respiratorias. ⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol. ⁷PROSICS Metropolitana Norte, Servicio de Enfermedades Infecciosas, HUGTIP. ⁸Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico. Metropolitana Norte. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu. ¹⁰Servicio de Enfermedades Infecciosas y Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Vall d'Hebron. ¹¹Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron. ¹²Servicio de Enfermedades Infecciosas, PROSICS (programa de salud internacional del ICS), Hospital Vall d'Hebron. ¹³Serveis Clínics de Barcelona. ¹⁴Servicio de Neumología, Hospital del Mar. ¹⁵Grupo de Estudio de infecciones por micobacterias (GEIM) de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). ¹⁶Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. ¹⁷CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia:
Cristina Vilaplana
E-mail: cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que afecta a millones de personas cada año en el mundo, y aunque con diferencias entre los distintos países según su nivel de desarrollo, tiene severas consecuencias a nivel del Sistema Público de Salud. El último informe de la OMS ha evidenciado el enorme impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la TB, que ha frenado los progresos que se habían hecho en los últimos años. De 2019 a 2020 ha caído el número de casos diagnosticados y reportados de 7.1 a 5.8 millones. De la misma manera, el retraso diagnóstico y de acceso al tratamiento ha hecho aumentar el número de muertes hasta 1 millón y medio¹.

No existe estadiaje para la TB que se use a nivel de manejo clínico de forma estandarizada como sí ocurre con otras enfermedades como el cáncer (clasificación TNM), la hepatitis C (progresión histopatológica del hígado y biomarcadores sanguíneos, o en el

manejo de la infección por el VIH. En el caso de la TB, el tratamiento se realiza según la sensibilidad a fármacos de la cepa de *M. tuberculosis* causante del caso de TB, adaptado al peso de la persona afectada², teniendo en cuenta poco y de forma no sistematizada otros factores como pueden ser la clínica, las características radiológicas, analíticas, microbiológicas, epidemiológicas, diferentes factores psico-sociales o la presencia de biomarcadores que se correlacionen con la respuesta al tratamiento, el pronóstico o la curación. No obstante, iniciativas como el proyecto SHINE (*Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children*) cuyo objetivo es adaptar el tratamiento de la TB en la población pediátrica cuando el paciente presente baciloscopia negativa, afectación ganglionar intratorácica y la afectación pulmonar sea mínima y muy delimitada, ha permitido acortar el esquema de tratamiento para adaptarlo mejor a la forma más habitual de presentación de la TB en esta edad³.

Algunos estudios demuestran que el tratamiento habitual, a pesar de tener la misma sensibilidad, no tiene la misma eficacia en todos los pacientes por igual, ni las lesiones evolucionan de la misma manera durante la progresión de la enfermedad^{4,5}.

Actualmente el manejo a nivel clínico de los pacientes con TB activa no nos permite llevar a cabo una individualización de los pacientes de forma sistematizada. Es por ello, que surge la necesidad de crear una herramienta que se pueda llegar a utilizar a nivel asistencial con el fin de poder implementar un manejo más individualizado de los pacientes con TB basado en el estadiaje de la enfermedad.

Con la finalidad de obtener parámetros con importancia en el pronóstico o correlacionados con la respuesta al tratamiento que nos permitan clasificar al paciente con TB según sus características, estamos llevando a cabo el proyecto Stage-TB, registrado en clinicaltrials.gov con el código identificador NCT03691883 y aprobado por los Comités Éticos de los Hospitales involucrados. Se trata de un estudio observacional multicéntrico cuyos objetivos son:

- Describir y analizar una cohorte prospectiva de adultos y niños con TB activa de 5 hospitales de la provincia de Barcelona.
- Analizar los datos obtenidos para obtener unos parámetros con relevancia pronóstica o de correlación con respuesta al tratamiento.

Los criterios de inclusión son: adultos y niños sin restricción de edad y con diagnóstico de TB confirmado microbiológicamente (ABF+, GenXpert o cultivo+) con independencia del tipo de tuberculosis, y que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

Los centros participantes son Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Vall d'Hebron- Drassanes, Hospital Sant Joan de Déu, Serveis Clínics y Hospital del Mar. El período de reclutamiento de pacientes comenzó en abril de 2018 y actualmente la inclusión de pacientes sigue activa.

En este estudio se recogen variables demográficas, epidemiológicas, clínicas de tratamiento, radiológicas y de laboratorio. Los pacientes realizan cuestionarios de calidad de vida y síntomas y recogen muestra de sangre y orina en la visita basal, mes 2, mes 6, y después cada 6 meses para tratamiento prolongados.

A día de hoy se han analizado los datos de 84 pacientes (13 niños y 71 adultos) de los 95 incluidos. El 71,9 % del total son hombres y el rango de edad más representado, es el de 41-60 años con un 37,3%, seguido de un 28,9% de 18-40 años y un 18,1% >60 años. El 51,2% son autóctonos.

En el momento de la inclusión el 83,4% de los niños incluidos presentaron un bajo IMC (índice de masa corporal), aunque para el análisis final este dato cabrá interpretarlo según percentiles por edad y sexo. En cambio, al inicio del estudio, sólo un 15,3% de los adultos tenían un bajo IMC, frente a un 55,9% y un 28,8% que presentaron normopeso y obesidad respectivamente.

En relación al hábito tabáquico y al consumo de alcohol un 54,9% y un 66,7% respectivamente, de los adultos incluidos, refirieron no haber fumado nunca o no consumir alcohol; frente al 31,7% y el 18% que si fumaban diariamente o consumían alcohol a diario.

Las dos comorbilidades más representadas fueron la diabetes con un 15,7% y las enfermedades psiquiátricas con un 13,6%. Comorbilidades como la EPOC, VIH, enfermedad renal y cirrosis estuvieron presente en un 1-6% del total de pacientes analizados.

Tanto los parámetros inflamatorios como los valores del cuestionario de impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, *Saint George Respiratory Questionnaire*, que evalúa el impacto a nivel respiratorio, muestran una mejora entre la visita basal (M0) y la visita de seguimiento al mes 6.

Los resultados preliminares del estudio nos indican que existen parámetros no evaluados en la práctica clínica habitual que nos ofrecen información adicional sobre la evolución de los pacientes con TB. De confirmarse estos resultados con el análisis final, el estudio sugeriría que la inclusión de ciertos parámetros a nivel asistencial podría mejorar el manejo clínico y el seguimiento del paciente con TB, así como ciertos aspectos de su calidad de vida.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255–74.
3. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): A study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):1–12.
4. Malherbe ST, Shenai S, Ronacher K, Loxton AG, Dolganov G, Kriel M, et al. Persisting positron emission tomography lesion activity and Mycobacterium tuberculosis mRNA after tuberculosis cure. *Nat Med* [Internet]. 2016 Oct;22(10):1094–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4177>
5. Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: Lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol*. 2015;6(JUN):1–8.

RML-TB: Ensayo clínico con dosis altas de rifampicina, dosis

Adrián Sánchez Montalvá

Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del hospital Vall d'Hebrón, Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS), Barcelona. Grupo de Estudio en Infecciones por Micobacterias (GEIM-SEIMC). Proyecto financiado por el Instituto Carlos III a través del ministerio de ciencia e innovación. Programa AES2020 PI20/01378.

Correspondencia:

Adrián Sánchez Montalvá

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

Antecedentes

La tuberculosis está causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad de transmisión aérea que afecta principalmente al sistema respiratorio. Sin tratamiento, la enfermedad tiene un curso tórpido durante meses o años, lo que contribuye a la expansión comunitaria de la pandemia. Anualmente se diagnostican más de 10 millones de nuevos casos en el mundo, y a pesar de disponer de un tratamiento eficaz al año siguen falleciendo más de 1.5 millones de personas por esta enfermedad^{1,2}.

El tratamiento de la tuberculosis sensible a los fármacos de primera línea se realiza con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. La rifampicina supone el pilar del tratamiento, pues es el fármaco más esterilizante y responsable de obtener tasas de supervivencia libre de enfermedad elevadas con tratamiento de 6 meses^{1,2}.

La tuberculosis es una enfermedad que golpea principalmente a los países más desfavorecidos, lo que conlleva un escaso interés por parte de la industria farmacéutica y los programas de desarrollo de nuevas innovaciones recae principalmente en instituciones públicas. Por esta razón, se utilizan propuestas innovadoras como el reposicionamiento de fármacos que se han desarrollado para otras enfermedades infecciosas y la optimización de la posología de los fármacos antituberculosos ya existentes.

Dos de los antibióticos reposicionados que tienen mejor actividad antituberculosa son el linezolid y el moxifloxacino. El linezolid tiene una potente actividad contra *M. tuberculosis* tanto *in vitro* como *in vivo*, además de tener un efecto sinérgico combinado con moxifloxacino³. Sin embargo, utilizado durante largos períodos de tiempo puede provocar neurotoxicidad. Por ello, se han utilizados dosis inferiores con buenos resultados de eficacia y seguridad en tratamientos superiores a 12 meses⁴. El moxifloxacino es una quinolona de cuarta generación con un atractivo perfil de seguridad y excelentes propiedades farmaco-

cinéticas. Su actividad bactericida es similar a la de la isoniácida, y forma parte del tratamiento de las tuberculosis multiresistentes y las pautas de acortamiento de los regímenes en investigación para tuberculosis sensible⁵. En nuestro estudio hemos decidido administrar dosis superiores de moxifloxacino, dado que la rifampicina disminuye en un 30% la AUC del moxifloxacino⁶.

Por otro lado, la dosis actual de rifampicina fue seleccionada siguiendo unos criterios económicos, ya que su síntesis era muy costosa. La rifampicina tiene una potente actividad bactericida y esterilizante que depende de la relación área bajo la curva y concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC), a mayor relación mayor es la actividad bactericida⁷. Los modelos de PK/PD basados en estudios murinos y ensayos con pacientes apoyan que dosis superiores de rifampicina pueden ayudar a acortar el tratamiento de la tuberculosis. Dosis de hasta 35mg/kg/día no han demostrado aumentar la toxicidad respecto a las dosis habituales⁷⁻¹⁰.

En base a lo expuesto anteriormente se ha iniciado un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un régimen basado en rifampicina altas dosis, moxifloxacino altas dosis y linezolid durante 8 semanas versus tratamiento estándar en pacientes con tuberculosis pulmonar bacilífera. La eficacia se ha definido como la proporción de pacientes con esterilización del cultivo de esputo en medio líquido a las 8 semanas de inicio del tratamiento. La seguridad se ha definido como proporción de pacientes con eventos adversos grado 3 o superiores durante las 8 semanas de tratamiento de acuerdo con el CTCAE V5 o similar. El estudio tiene previsto su inicio en diciembre 2021. Se incluirán 120 pacientes en 11 centros distribuidos por la geografía nacional.

Bibliografía

1. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):745–55.
2. Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2149–60.

3. Zou L, Liu M, Wang Y, Lu J, Pang Y. Determination of in vitro synergy between linezolid and other antimicrobial agents against *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberc Edinb Scotl*. 2015 Dec;95(6):839–42.
4. Ramírez-Lapausa M, Pascual Pareja JF, Carrillo Gómez R, Martínez-Prieto M, González-Ruano Pérez P, Noguerado Asensio A. Retrospective study of tolerability and efficacy of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (1998-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Feb;34(2):85–90.
5. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan;17(1):39–49.
6. Nijland HMJ, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 15;45(8):1001–7.
7. Jayaram R, Gaonkar S, Kaur P, Suresh BL, Mahesh BN, Jayashree R, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jul;47(7):2118–24.
8. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2000 Sep;4(9):796–806.
9. Peloquin C. What is the "right" dose of rifampin? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003 Jan;7(1):3–5.
10. Ruslami R, Nijland H, Aarnoutse R, Alisjahbana B, Soeroto AY, Ewalds S, et al. Evaluation of high- versus standard-dose rifampin in Indonesian patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):822–3.

Estudio de fase IIb para explorar la eficacia y seguridad de la administración concomitante de RUTI® con el tratamiento estándar en pacientes con TB pulmonar (CONSTAN)

Mercè Amat¹, Pablo Soldevilla^{2,3}, Anna Buisan¹, Sergi Saladrigas¹, Kaori Levy Fonseca^{2,3}, Lilibeth Arias^{2,3}, Alexandra Jiménez-Melsió¹, Pere-Joan Cardona^{2,3,4}, Cristina Vilaplana^{2,3}

¹Archivell Farma, Carrer de Fogars de Tordera, 61, 08916 Badalona. ²Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. UAB. ³CIBER Enfermedades Respiratorias. ⁴Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Correspondencia:

Mercè Amat, Cristina Vilaplana

E-mail: merce.amat@archivellfarma.com, cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible, responsable de la muerte de un millón y medio de personas¹. Si bien existe una combinación medicamentosa que consigue la curación de la mayoría de los casos, el tratamiento tiene una duración inaceptable (6 meses mínimo) y aproximadamente un 50% de los enfermos sufren secuelas. Además, el reciente auge de las cepas responsables de la enfermedad que son multiresistentes a los fármacos disponibles añade la problemática de tener menos opciones terapéuticas, y a la vez aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad.

Ante este panorama, recientemente se ha propuesto las terapias que tienen como objetivo el huésped y no el microorganismo como un potencial buen complemento al tratamiento antibiótico, con la finalidad de mejorar el pronóstico del paciente. Dentro de estas opciones de terapias dirigidas contra el huésped

se encuentran no sólo fármacos, sino también las llamadas vacunas terapéuticas. Estas últimas tendrían como fin potenciar la inmunidad natural del individuo y permitir al cuerpo reducir cuanto antes la carga bacilar, con consecuente reducción de la transmisión, y podría ser la puerta a reducir la duración del tratamiento y conllevar menos recurrencias sin aumentar la capacidad de resistencia a fármacos de las cepas responsables². Sin embargo, el momento de inoculación de las vacunas terapéuticas está bajo debate². Tradicionalmente se ha evitado la inyección de micobacterias antes de que haya habido una disminución de la carga bacilar con antibióticos, dado al temor de que sucediera el llamado fenómeno de Koch. Dicho fenómeno se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV, dando lugar a necrosis en el lugar de la inoculación. Históricamente se ha considerado que la administración de una vacuna terapéutica

podría generar reacciones inflamatorias pulmonares y sistémicas y la degradación de la estructura del granuloma, favoreciendo la diseminación de Mtb y pudiendo empeorar mucho el estado clínico del paciente², aunque esto no se ha podido demostrar y existen evidencias científicas de que este fenómeno no se podría desarrollar en³ granulomas tuberculosos debido a la supresión de la respuesta inmune que existe en ellos

La vacuna antituberculosa RUTI® es una vacuna liposomada poliantigénica que contiene fragmentos de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) con capacidad de generar inmunidad contra tanto los antígenos de Mtb en fase activa como en fase latente. Tras una extensa etapa de estudios preclínicos en modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, la vacuna fue aprobada para su evaluación clínica y aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos como medicamento huérfano para el tratamiento de la tuberculosis (EU / 3/17/1905). A día de hoy se han finalizado 2 ensayos clínicos randomizados para evaluar tanto su perfil de seguridad como de inmunogenicidad, primero en un ensayo Fase I en personas sanas que concluyó que la vacunación con RUTI® es segura y bien tolerada cuando se administra a voluntarios sanos e incluso las dosis más bajas (5 y 25 µg de FCMtb) pudieron desencadenar una respuesta inmunológica específica contra Mtb, en comparación con placebo⁴. El segundo ensayo fue de fase II en 95 pacientes infectados con tuberculosis latente (LTB), con o sin VIH⁵. Este estudio demostró un perfil de seguridad aceptable, con una mayoría de efectos adversos que fueron leves y bien tolerados, y la capacidad de generar una respuesta inmune suficiente que fue de distinto grado según presencia o no de coinfección por VIH. El estudio concluyó que una dosis de 25 µg de RUTI® era suficiente. Actualmente se encuentran en curso tres ensayos clínicos randomizados más, dos para evaluar RUTI® como coadyuvante del tratamiento de casos de TB tanto Sensible como MDR en Ucrania ([EudraCT 2016-000850-36], y en India [Protocolo RUTIP2-2019-01; NCT04919239]. El tercero servirá para evaluar el efecto inmunomodulador de RUTI® en individuos con carcinoma superficial de vejiga tratados con Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical [Protocolo RUTIVAC-1, EudraCT 2016-004311-12].

Recientemente, nuevos datos preclínicos obtenidos en el modelo de ratón con TB activa (C3HeB/FeJ) mostraron que la administración de RUTI® concomitante con el inicio de la antibioticoterapia estándar no solamente no era perjudicial, sino que resultó beneficiosa. Una semana después de su inoculación, la administración de RUTI® sola redujo significativamente la carga bacilar en los pulmones de los ratones, y en combinación con

la antibioticoterapia consiguió una reducción todavía mayor, disminuyendo además la patología pulmonar.

A partir de estos resultados tan prometedores se ha diseñado un ensayo clínico randomizado llamado CONSTAN, que ha sido aprobado recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (EudraCT number: 2021-003301-22). Dicho ensayo tiene por objetivos: i) explorar la eficacia como reducción de carga bacilar mediante el estudio de la actividad bactericida temprana (EBA) en pacientes con TB; y ii) proporcionar datos desde la perspectiva de seguridad de la vacuna RUTI® en pacientes con TB, cuando se administra concomitantemente con el inicio del tratamiento estándar. Se trata de un estudio clínico fase IIb prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo que incluirá 56 pacientes diagnosticados de TB pulmonar. Los sujetos serán aleatorizados (1:1) para recibir una inoculación de RUTI® o placebo al mismo tiempo que se inicia el tratamiento estándar, el cual continuará siendo administrado de acuerdo con las pautas habituales. Todos los pacientes serán seguidos durante veinticuatro semanas después de la vacunación, realizando un estrecho seguimiento de los efectos adversos (EA) con el fin de detectar cualquier reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, pulmonar e inflamatoria sistémica que pudiera aparecer tras la vacunación con el fin de seguir las recomendaciones de la OMS².

De probarse efectiva y bien tolerada la vacunación terapéutica con RUTI® de los enfermos con TB pulmonar en combinación con la antibioticoterapia estándar, este podría ser un hito que representaría un antes y un después en el tratamiento de la tuberculosis y podría mejorar ostensiblemente la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Vekemans J, Brennan MJ, Hatherill M, Schrager L, Fritzell B, Rutkowski K, et al. Preferred product characteristics for therapeutic vaccines to improve tuberculosis treatment outcomes: Key considerations from World Health Organization consultations. Vaccine [Internet]. 2020;38(2):135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.072>
3. Cardona PJ. RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. Tuberculosis. 2006 May 1;86(3–4):273–89.
4. Vilaplana C, Montané E, Pinto S, Barriocanal AM, Domenech G, Torres F, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI®. Vaccine. 2010;28(4).
5. Nell AS, D'Om E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: Randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. PLoS One. 2014;9(2).

MESA: Dificultades e innovaciones en el control de la TB durante la pandemia

Moderadores: **M. Llanos Roldán.** *Enfermera. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Albacete.*
M. Ángeles Jiménez. *Neumóloga. Unitat de Tuberculosi Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

Experiencia con el TDO para tratar la tuberculosis mediante vídeo

M. Carmen Ruíz¹, Miriam Montoro¹, Xavier Casas¹, Joan Pau Millet^{1,2}

¹Equipo de TDO (ETODA) de Serveis Clínics. Barcelona. ²Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

M. Carmen Ruíz

E-mail: Carmenetoda@gmail.com

Cuando en el 1993 la OMS declara la tuberculosis (TB) como una emergencia mundial para la Salud Pública, es cuando se decreta la estrategia de tratamiento directamente observado (TDO) o DOTS como una de las estrategias fundamentales para su control a nivel mundial. Tras más de 25 años, a pesar de sus limitaciones, el TDO ha conseguido que millones de pacientes completaran el tratamiento, logrando no sólo su curación y salvar su vida sino evitar una mayor transmisión en la comunidad, la aparición de resistencias a los medicamentos y el ahorro de los sistemas sanitarios.

Con la finalidad de acercar el tratamiento de la TB a la población general, en el periodo 1995-1998 se inició en el área metropolitana de Barcelona y Lleida en Catalunya, el TDO comunitario a partir de los equipos de tratamiento directamente observado ambulatorio (ETODA) de Serveis Clínics. Previamente, también en el año 1993, se había creado el centro de referencia en Cataluña para el ingreso de larga estancia de casos complicados y de personas con factores asociados a incumplimiento del tratamiento. Ya desde el primer momento los equipos del ETODA se coordinaron con los diferentes actores del programa de TB como Salud Pública, el dispensario del tórax en Drassanes, los programas de mantenimiento con metadona, el programa de TB de prisiones o la misma Atención Primaria. Posteriormente a partir de la creación de las unidades clínicas de tuberculosis, el

ETODA pasó a coordinarse también con las enfermeras gestoras de casos en los hospitales y el equipo de agentes de salud comunitaria. La integración de los equipos de TDO y su coordinación con los diferentes actores y estamentos fue la clave para poder tratar a miles de pacientes los últimos años.

La gran movilidad de la población a partir de los viajes internacionales y los movimientos migratorios dificultan enormemente en muchos casos el poder visitar diariamente a los pacientes para observar la toma diaria de su medicación, sobre todo con tratamientos de un mínimo de 6 meses. Los recientes cambios tecnológicos, sociales y culturales englobados en un mundo cada vez más complejo requieren que la estrategia TDO se adapte a los nuevos tiempos. La aparición y gran extensión de los smartphone ha facilitado los últimos años la creación de herramientas como el TDO observado mediante vídeo (VTDO o VOT) en donde el paciente cada día se graba a sí mismo con el móvil, tableta u ordenador tomando la medicación. A partir de ese momento (TDO asincrónico) o en el mismo instante de la toma ante la pantalla, (TDO sincrónico) el terapeuta comprueba a partir de una plataforma web que garantiza la seguridad y confidencialidad de los datos e imágenes, que la persona lo ha hecho correctamente. Este sistema permite igualmente la detección de efectos adversos a la medicación, resolver dudas del paciente sobre los problemas que se le presente o emitir

recordatorios para las visitas de control en los centros sanitarios. Además, el VTDO, entendido siempre como un complemento al TDO, permite, no solo asegurar la observación de las tomas 7/7 días a la semana los 365 días del año sino que permite superar algunas limitaciones del TDO presencial como pueden ser la poca flexibilidad horaria, la amplia dispersión geográfica o aspectos de privacidad del paciente. Además, cabe destacar que durante la pandemia de la COVID-19, en el contexto de confinamiento poblacional completo y restricciones de movilidad y contacto, mientras hemos seguido realizando TDO presencial, herramientas como el VTDO han venido a facilitar enormemente el trabajo. La eficacia y aceptabilidad de esta novedosa estrategia ha sido demostrada en otros contextos geográficos y publicada en revistas biomédicas de impacto.

Presentamos nuestra experiencia en un proyecto de investigación becado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) donde se evalúa la factibilidad, aceptabilidad y la eficacia del vídeo TDO llevado a cabo por el equipo del ETODA a partir de la plataforma Emocha (Emocha Health, Baltimore, USA. www.emocha.com). El proyecto se inició en noviembre de 2019 y hasta octubre de 2021 se han incluido cerca de 60 pacientes de diferentes hospitales. En Lleida el equipo está coordinado por la Dra. Lumbierres y han incluido casos del Hospital Arnau de Vilanova. En el área metropolitana hasta ahora han incluido casos el Hospital del Mar, el Hospital Moisès Broggi, el Hospital de Sant Pau, el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital de Mataró.

Más allá de este proyecto de investigación, será necesario en un futuro inmediato integrar el video TDO como una herramienta más integrada en los programas de prevención y control de la tuberculosis dentro del sistema sanitario. Éste ha venido a quedarse y sumar esfuerzos para facilitar y garantizar el trata-

miento de los pacientes con TB. Más aún, se está abriendo una puerta para tratar otras enfermedades infecciosas como el VIH, la hepatitis C o la propia infección TB latente, algo fundamental para llevar a cabo la estrategia End TB de la OMS.

Sin duda, la clave del éxito del tratamiento es la creación de una relación interpersonal humana y profesional basada en la confianza mutua entre paciente y terapeuta donde éste ve al sanitario como parte integrante del sistema sanitario con el que se coordina. El video TDO sólo tendrá éxito y sentido si se complementa con el TDO y puede mostrarse flexible a las necesidades del paciente, basándose como se hace desde el ETODA, en una relación humana y de confianza entre el personal sanitario y el paciente.

Bibliografía recomendada

- Holzman SB, Zenilman A, Shah M. Advancing Patient-Centered Care in Tuberculosis Management: A Mixed-Methods Appraisal of Video Directly Observed Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(4):ofy046.
- Garfein RS, Liu L, Cuevas-Mota J, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring by Video Directly Observed Therapy in 5 Health Districts, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2018;24(10):1806-15.
- Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:588-93.
- Story A, Aldridge RW, Smith CM, Garber E, Hall J, Ferenando G, et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. *Lancet*. 2019;393(10177):1216-24.
- C. K. Lam, K. Fluegge, M. Macaraig, J. Burzynski. Cost savings associated with video directly observed therapy for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Author manuscript; available in PMC 2020 Nov 1. Published in final edited form as. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019; 23(11): 1149-54.
- A. Perry, A. Chitnis, A. Chin, C. Hoffmann, L. Chang, M. Robinson, G. Maltas, E. Munk, M. Shah. Real-world implementation of video-observed therapy in an urban TB program in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(8): 655-61. Published online 2021 Aug 1.

Interacción *Mycobacterium tuberculosis*-SARSCoV-2

Jesús Rodríguez González

Neumólogo. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Correspondencia:

Jesús Rodríguez González

E-mail: jesusrgtej@gmail.com

La interacción de *Mycobacterium tuberculosis* con el SARS-CoV-2 implica el sumatorio de dos epidemias potencialmente letales. A pesar de transmitirse ambas por vía aérea, debemos tener en cuenta que la instauración de la infección por SARS-CoV-2 es rápida, a diferencia de la interacción de *Mycobacterium tuberculosis* con la especie humana que suele ser larvada y asintomática en la infección tuberculosa latente o bien, claramente sintomática y subaguda en el caso de la enfermedad tuberculosa. Esta diferencia de tiempos, hace que la expresión clínica de ambas enfermedades en un mismo paciente de forma simultánea, la coinfección, no sea frecuente, pero cuando ocurre puede estar relacionada con una peor evolución o incluso, según algunos autores, incrementar la probabilidad de muerte.

Debemos destacar varias características diferenciales en su interacción con el ser humano con respecto a transmisión, desarrollo de los síntomas, disponibilidad de vacunas eficaces y de tratamiento disponible, que podemos plasmar en la siguiente Tabla 1.

Con respecto a la inversión económica en el abordaje de ambas enfermedades, tuberculosis y COVID-19, a pesar de ser ambas altamente letales, hay marcadas diferencias probablemente en

relación a su distribución mundial y a la situación económica de los distintos países, destinándose proporcionalmente pocos recursos económicos para investigación de vacunas cuando hablamos de la tuberculosis a diferencia de para la COVID19. Entre 2005 y 2019 se destinaron para investigación de vacunas para la tuberculosis 1,4 billones de dólares, sin embargo, para la vacuna del SARSCoV-2 se destinaron 9,5 billones de dólares sólo en 1 año^{1,2}.

Cuando hablamos de mortalidad atribuible a cada una de las pandemias de forma separada, los datos actuales hablan de 4,8 millones de muertes en la pandemia actual por el SARS-CoV-2 (2019-2021), que en los últimos meses, gracias a la vacunación, ha caído de forma acelerada. En cambio, con respecto a la tuberculosis, el último dato de la OMS (*Global Tuberculosis Report 2021*) indica 1,5 millones de fallecimientos sólo en 2020, pero las previsiones con respecto a los próximos años posiblemente se recrudezcan debido a los efectos de la pandemia SARSCoV-2 sobre el control de la tuberculosis.

A continuación se enumeran una serie de factores que se consideran importantes en la interacción de ambas epidemias, y que pueden condicionar la evolución en los próximos años:

- La caída de notificaciones de enfermedad tuberculosa (en torno al 18% con respecto al año 2020 según cifras de la OMS) por pérdida de los circuitos habituales de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, posiblemente generará formas más avanzadas de la enfermedad, y más contagiosas, ocasionando un aumento de casos.
- El infradiagnóstico, las pérdidas de seguimiento y el incumplimiento de los tratamientos antituberculosos por las dificultades de acceso al sistema sanitario. Este punto puede condicionar la aparición de formas más graves y la aparición de un mayor porcentaje de resistencias a fármacos antituberculosos, lo que implicaría menores tasas de curación, y por ello, mayor mortalidad.

Tabla 1.

	<i>M. tuberculosis</i>	SARS CoV-2
Transmisión de fases asintomáticas	ITBL: NO transmite TB	Infección asintomática Sí transmite
Clínica	Semanas-meses	5-10 días
Vacunas	Sólo vacuna BCG	Sí
Tratamiento curativo disponible efectivo	Sí, y preventivo	No

ITBL: infección tuberculosa latente; TB: tuberculosis

- La pandemia por SARS CoV-2 parece que no sólo ha influido sobre la adherencia de los tratamientos de la enfermedad tuberculosa, sino también sobre los estudios de contactos y los tratamientos de la infección tuberculosa latente, hecho que sin duda también contribuirá a un mayor número de casos de enfermedad tuberculosa.
- La repercusión económica de la pandemia del SARS CoV-2 sobre la renta per cápita con el consecuente aumento de la pobreza, conlleva a un aumento de personas con desnutrición, que está relacionada con el aumento de casos de tuberculosis. El estatus socioeconómico, el deterioro de las políticas sociales que invierten en salud, el estado de salud y los factores demográficos son fuertes predictores de resultados de salud adversos para ambas enfermedades, COVID-19 y tuberculosis³.
- El efecto de la coinfección *M. tuberculosis* y SARSCoV-2. La presencia simultánea de ambos gérmenes en su infección al ser humano, se ha relacionado con una peor evolución que si ambas enfermedades se presentan por separado, según algunas publicaciones recientes. Linda Petrone y colaboradores evaluaron la respuesta inmune específica frente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* y del SARS CoV-2 en un grupo reducido de pacientes. Se midió la respuesta inmune específica para *M. tuberculosis* y SARS-CoV-2 usando muestras séricas en pacientes con COVID-19 sólo, y pacientes con coinfección enfermedad tuberculosa y COVID-19, y otro grupo con infección tuberculosa latente y COVID-19. Midieron los niveles de interferón gamma exponiendo a antígenos de Mtb (Quantiferon-Plus) y frente a péptidos del SARS CoV-2 (spike protein, Wuhan-Hu-1 isolate (CD4-S)). Observaron que la coinfección tuberculosis – COVID-19 (sobre todo la enfermedad tuberculosa más que la infección latente) empeora la respuesta inmune específica frente a SARS CoV-2, lo que puede condicionar una peor evolución clínica⁴. Esta hipótesis puede ser avalada por los datos de varias publicaciones que relacionan dicha coinfección con un aumento del porcentaje de mortalidad en estos grupos de pacientes⁵⁻⁸ que oscila entre el 8,1% y el 27%, o bien, aumento del riesgo de muerte^{9,10}.
- Efecto de los fármacos inmunosupresores utilizados para las neumonías graves por SARS CoV-2: corticoides, tocilizumab, baricitinib fundamentalmente. La cascada inflamatoria desarrollada por el SARS CoV-2, obliga al uso en los pacientes graves de determinados fármacos que están relacionados con el aumento de riesgo de reactivación tuberculosa. Es cierto que el uso de estos fármacos es por un tiempo

limitado, pero a pesar de ello hay que estar atentos en los meses o años posteriores a su uso, sobre todo si además coexisten otros factores que aumenten la probabilidad de reactivación de la tuberculosis.

Como conclusión, debemos tener en cuenta que:

- La irrupción de la epidemia por SARS CoV-2 ha ocasionado graves trastornos en el manejo programático de la tuberculosis.
- La coinfección parece afectar a la respuesta inmune y puede condicionar peor pronóstico que si ambas se presentan de manera separada, aunque esto debe ser avalado en nuevos estudios.
- Debemos estar atentos en los próximos años por la probabilidad de un repunte de casos de enfermedad tuberculosa, no sólo por la infranotificación, sino también por el posible efecto de los inmunosupresores utilizados en las formas graves de COVID-19 sobre la infección tuberculosa latente.

Bibliografía

1. Treatment Action Group. Tuberculosis research funding trends, 2005-2019, 2020. Disponible en: <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2020/#:~:text=Tuberculosis%20Research%20Funding%20Trends%202005%20%E2%80%932019,Nations%2Dhosted%20Stop%20TB%20Partnership>.
2. World Health Organization. Access to COVID-19 tools funding commitment tracker, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/access-to-covid-19-tools-tracker>
3. McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25:436-46.)
4. L. Petrone, E. Petruccioli, V. Vanini, et al. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>
5. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alfenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
6. Gupta N, Ish P, Gupta A, Malhotra N, Caminero JA, Singla R, et al. A profile of a retrospective cohort of 22 patients of COVID-19 with active/treated tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2003408, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03408-2020>.
7. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts, *Pulmonology*. 2020;(26)4:233-40. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>.
8. Palmero D, et al. COVID-19 y tuberculosis en 5 hospitales de la ciudad de Buenos Aires. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2020;20(3).
9. Boule A, Davies MA, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
10. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: a systematic review and meta-analyses. *J Med Virol*. 2021;93:2385-95. <https://doi.org/10.1002/jmv.26740>

Conferencia de clausura

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

Paralelismo y lecciones mutuas entre TB y COVID-19

Kenneth Castro

Epidemiólogo, infectólogo.. Rollins School of Public Health, Emory University. Atlanta.

Correspondencia:

Kenneth Castro.

E-mail: kgcastro1@gmail.com

La nueva pandemia del Coronavirus-19 (COVID-19), causada por SARS-CoV-2, ha tenido un impacto devastador en la salud en todo el mundo. El progreso contra otros problemas de salud preexistentes, como la tuberculosis (TB), se ha visto seriamente retrasado^{1,2}. A pesar de esta situación, existen oportunidades para identificar paralelismos y diferencias entre ambas enfermedades respiratorias, elementos comunes para el abordaje contra ambas, y lecciones mutuas para reforzar la respuesta a esta pandemia y recobrar terreno perdido en la lucha mundial contra la TB.

Paralelismos y diferencias entre COVID-19 y Tuberculosis

Ambos patógenos etiológicos (SARS-CoV-2 y *Mycobacterium tuberculosis*) se transmiten de persona a persona por la vía aérea y causan predominantemente, aunque no exclusivamente, enfermedad pulmonar.

Para ambas enfermedades, las intervenciones más importantes consisten en:

- Búsqueda de casos utilizando métodos rápidos de diagnóstico con pruebas moleculares y perfil genotípico
- Investigación de contactos para identificar otros casos e implementar medidas preventivas (p.ej., aislamiento y cuarentena para COVID-19, y tratamiento preventivo para TB latente)
- Implementación de medidas para prevenir transmisión en entornos hacinados (p.ej., ventilación y uso de equipo de protección personal en hospitales y otros entornos)

- Vacunación para prevenir morbilidad y mortalidad (p.ej., vacunas aprobadas para adolescentes y adultos contra COVID-19 y BCG para proteger infantes contra la TB).
- Tratamiento de personas con enfermedad (p.ej., antivírico Remdesivir, anticuerpos monoclonales [Baricitimid] y esteroides contra COVID-19. Y antibióticos disponibles, y en desarrollo, para tratamiento antituberculoso). Además, se utiliza cuidado intensivo para personas con daño pulmonar extensivo

Todavía no se ha definido el beneficio relativo de cada uno de estos elementos de intervención contra la pandemia COVID-19. Hasta el momento dependemos del diseño e implementación de intervenciones comprehensivas. Siendo TB una enfermedad milenaria, existe una vasta experiencia en el diseño e implementación de programas. Además, para TB se han diseñado e implementado varios estudios de investigación para brotes epidémicos que informan las medidas de respuesta apropiada. También existen diferencias marcadas en el periodo de incubación rápido para el SARS-CoV-2 y más prolongado para *Mycobacterium tuberculosis*. Para ambas condiciones, solamente una fracción de los infectados desarrollará la enfermedad. En una revisión sistemática, los autores estimaron que 15,6% de los casos de COVID-19 eran asintomáticos³. En contraste, se ha estimado que 23,0% de la población mundial tiene infección TB latente (asintomática)⁴. La fase asintomática de SARS-CoV-2 se ha correlacionado con la transmisión del patógeno etiológico⁵. Para TB, la fase de infección latente no se correlaciona con transmisión

por vía aérea. En diversas encuestas de prevalencia de TB se ha documentado la presencia de casos confirmados bacteriológicamente con enfermedad TB asintomática – probablemente vinculada a transmisión respiratoria⁶.

Justificación para el tratamiento de personas con infecciones asintomáticas

Modelos matemáticos han mostrado el gran valor del tratamiento de personas con TB latente para acelerar la reducción de casos en comunidades⁷. Como ya mencionado, un gran porcentaje (36,1-79,7%) de personas diagnosticadas con TB carecen de síntomas⁶. En el caso de COVID-19, las personas asintomáticas son fuentes de contagio a sus contactos⁸. Todavía seguimos en etapa de aprendizaje; los datos sobre el contagio proveniente de personas asintomáticas con infección de SARS-CoV-2 necesitarán definir en el futuro si la ausencia de síntomas (p.ej., tos, estornudos) que generan comúnmente aerosoles conlleva un menor riesgo de transmisión a contactos cuando los casos índices carecen de síntomas. Además, estudios en desarrollo sugieren que el uso del antivírico experimental Molnupiravir durante el inicio de enfermedad pudiera reducir el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2⁹.

Contraste en los estudios y respuestas a brotes

La investigación exhaustiva de TB en la tripulación de un barco de la marina USS Richard Byrd en 1965 sirve como ejemplo de la importancia del rigor científico necesario para elucidar la función tan importante del sistema de ventilación y/o recirculación de aire en la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰. Esta investigación mapeó los alojamientos para dormir de la tripulación, y lugares comunes entre el caso índice y otros contactos infectados. Varias otras investigaciones de brotes de TB han aportado a nuestro entendimiento de los varios factores contribuyentes a diversas situaciones¹¹. Durante un brote en 2020 de COVID-19 entre la tripulación de otro barco de la marina, USS Theodore Roosevelt, la investigación estableció el alto nivel de contagio por SARS-CoV, pero no se aprovechó la oportunidad de estudiar rigurosamente el sistema de ventilación de ese navío¹². Otra investigación de COVID-19 también estableció el alto nivel de contagio entre tripulantes del crucero Diamond Princess, sin elucidar detalles del sistema de ventilación¹³. Durante los comienzos de la pandemia, se sospechaba que el SARS-CoV-2 era mayormente transmitido por contacto con superficies contaminadas con partículas víricas, seguido por la autoinoculación al tocar membranas de ojos, nariz, y boca. A medida que ha

progresado la pandemia de COVID-19, hemos evidenciado el mayor papel de la transmisión de SARS-CoV-2 por aerosoles¹⁴. Existen oportunidades para el aprendizaje mutuo en el diseño e implementación de estas investigaciones, para entender mejor los parámetros e impulsores de transmisión SARS-CoV-2 para reforzar medidas acertadas de prevención.

Riesgos y oportunidades

Como parte de la respuesta a la pandemia de COVID-19 se ha documentado un desplazamiento significativo de personal con peritaje en TB - lo cual puede haber contribuido al descenso, probablemente artificial, en casos de TB a nivel mundial del 2019 al 2020. Ambas enfermedades respiratorias de carácter infeccioso tienen elementos comunes en cuanto a transmisión y su respuesta. Para la pandemia COVID-19 se ha invertido una gran suma de dinero, acompañada de un gran esfuerzo multisectorial que nos ha brindado métodos rápidos de diagnósticos, vigilancia de variantes víricas, vacunas seguras y efectivas, y prontamente antivíricos administrados por vía oral (p.ej., Molnupiravir). En contraste, la respuesta mundial a la TB se ha caracterizado por una subinversión crónica y carencia de un esfuerzo multisectorial semejante. La respuesta a la pandemia de COVID-19 sirve como una prueba de principio del refrán "donde hay voluntad hay un camino." La pandemia de COVID-19 hace cuestionarnos cómo podemos justificar mundialmente el gran número de muertes por TB, prevenibles y tratables con medicamentos disponibles. Colectivamente nos corresponde aceptar el reto y no desaprovechar esta oportunidad única para aplicar lecciones aprendidas con fin de recobrar terreno perdido y acelerar la eliminación de la TB.

Bibliografía

1. The Global Fund to Fight AIDS. Tuberculosis and malaria. Mitigating the impact of COVID 19 on countries affected by HIV, tuberculosis and malaria. June 2020. (https://www.theglobalfund.org/media/9819/covid19_mitigatingimpact_report_en.pdf)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. ISBN 978-92-4-003702-1 (electronic version) (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>)
3. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):820-830. Epub 2020 Aug 13 (<https://doi.org/10.1002/jmv.26326>)
4. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002152. (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>)
5. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission from people without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35057 (<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774707>)

6. Frascella B, Richards AS, Sossen B, Emery JC, Odone A, Law I, Onozaki I, Esmail H, Houben RMGJ. Subclinical Tuberculosis Disease—A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(3):e830–e841 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1402>)
7. Christopher Dye, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Mario Raviglione. Prospects for tuberculosis elimination. *Annual Review of Public Health*. 2013;34(1):271–86. (<https://doi.org/10.1146/annurev-publ-health-031912-114431>)
8. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1156–63. (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>)
9. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. Preprint. medRxiv. 2021;2021.06.17.21258639. Published 2021 Jun 17. doi: 10.1101/2021.06.17.21258639. Preprint. (<https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>)
10. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*. 1968;16:26–35. (<https://doi.org/10.1080/00039896.1968.10665011>)
11. Hadler SC, Castro KG, Dowdle W, Hicks L, Noble G, Ridzon R. Epidemic Intelligence Service investigations of respiratory illness, 1946–2005. *Am J Epidemiol*. 2011;174(Suppl):S36–46. (<https://doi.org/10.1093/aje/kwr309>)
12. Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, Chukwuma U, Geibe JR, Hawkins RJ, et al. CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. SARS-CoV-2 infections and serologic responses from a sample of U.S. Navy service members—USS Theodore Roosevelt, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:714–21. (<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>)
13. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew members during quarantine of a cruise ship—Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:312–3. (<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6911e2>)
14. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(26):14857–63; doi: 10.1073/pnas.2009637117 (<https://www.pnas.org/content/117/26/14857>)

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. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
7. Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, 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



Entidades participantes



Entidades patrocinadoras

