

MESA: TB en situaciones complejas

Moderadores: **David de la Rosa.** Servicio de Neumología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.
Fernando Ruiz. Centro Penitenciario de Albolote. Granada.

Preparedness of Ukraine for dealing with M/XDR-TB during and after the war

Andrii Dudnyk^{1,2}, Nadiia Tytarenko¹, José Domínguez^{1,3}

¹Innovation in Respiratory Infections and Tuberculosis Diagnosis Group, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP, Badalona. Barcelona. Spain; ²Department of Tuberculosis, Clinical Immunology and Allergy. National Pirogov Memorial Medical University. Vinnitsia. Ukraine. ³Department of Genetics and Microbiology. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. Spain.

Correspondence:

Andrii Dudnyk

E-mail: adudnyk@igtp.cat

Since February 24, 2022 one in ten hospitals in Ukraine has been damaged by Russia's attacks included 15 out of 25 regional tuberculosis (TB) clinics¹. The targeting of energy infrastructure has had wide-ranging consequences for TB care disrupting lives of patients and healthcare professionals. All TB facilities have purchased power generators and power banks as back-up options to maintain continuing electricity supply to perform culture-based drug susceptibility testing (DST), to store laboratory samples and reagents requiring cool-chain solutions and to keep internet connection providing video-supported treatment.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) is a slow growing bacterial pathogen making using of phenotypic DST to guide initial treatment decisions complicated and costly, especially at the time of war. *TBpreparedness4Ukraine* is a multi-centre clinical evaluation of new molecular diagnostic methods to identify drug-resistant tuberculosis for improving current TB management in Ukraine. During the Phase I of the study, we performed laboratory evaluation of sputum samples and other clinical specimens from the biobank at the Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP). At this stage we evaluated three molecular technologies with different complexity levels: *mfloDxTM MDR-TB test* (EMPE Diagnostics, Solna, Sweden), *TB resistance DNA-array* (GenID GmbH, Straßberg, Germany) detecting resistance to *isoniazid* (INH) and *rifampicin* (RIF) and targeted next generation sequencing *Deeplex[®] Myc-TB* (Genoscreen, Lille, France) for simultaneous MTB species identification, genotyping and identifying of mutations conferring resistance to *RIF*, *INH*, pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB), *fluoroquinolones* (FQs), bedaquiline, linezolid, clofazimine, amikacin and streptomycin.

The World Health Organization strongly recommends TB preventive treatment (TPT) with lefloxacin (LFX) daily for 6 months among individuals exposed to multidrug-resistant TB

(MDR-TB)². However, in Ukraine one third of MDR-TB patients has resistance to FQs (pre-XDR) minimizing preventive treatment options³. Although FQs are programmatically used to treat drug-susceptible TB cases and INH-mono resistant TB in Ukraine with novel 4-month regimen including high-dose rifapentine, moxifloxacin+INH-PZA, and 6-month LFX-RIF-PZA-EMB regimen respectively⁴, FQs resistance mutation detection is offered only for patients with initially detected RIF resistance by XpertMTB/RIF test.

Universal access to molecular DST at least to INH, RIF and FQs for all TB patients before treatment initiation is a crucial step to prevent spreading of M/XDR-TB in Ukraine.

Funding: AD received funding through the MSCA4Ukraine-project ID:1233336.

Bibliography

1. Attacks on Health Care in Ukraine [Internet]. Available from: <https://www.attackonhealthukraine.org/>.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378536/9789240096196-eng.pdf?sequence=1>.
3. TB surveillance statistical information. [Internet]. Public Health Center, Ministry of Health of Ukraine; 2023. Available from: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/%D0%91%D1%8E%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202023%20%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%96%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE_%D0%A4%D0%86%D0%9D%D0%90%D0%9B_0.pdf.
4. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>.

Nueva guía clínica de TB MDR de SEPAR y SEIMC

Adrián Sánchez-Montalvá

Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes. Servicio de Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. PROSICS Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Correspondencia:

Adrián Sánchez-Montalvá

E-mail: adrian.sanchez@vallhebron.cat

La tuberculosis (TB) sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, y la primera causa infecciosa de muerte. Existen números factores que contribuyen a este hecho, entre ellos la asociación entre tuberculosis y poblaciones vulnerables, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la ausencia de un sistema de salud universales y gratuitos, la frágil estructura de diagnóstico y tratamiento en las zonas con mayor incidencia de tuberculosis o la ausencia de financiación adecuada para la implementación de las mejores prácticas y para potenciar la investigación¹. A estos factores hay que añadirle la amplificación de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos más utilizados para su tratamiento. La TB multirresistente (TB MDR), definida como la TB con resistencia a rifampicina e isoniacida, ha supuesto durante muchos años un reto para los profesionales sanitarios y un calvario para los pacientes².

El tratamiento de la TB MDR consistía, hasta hace poco tiempo, en una combinación de entre 5-7 antibióticos administrados durante un periodo de 20-24 meses. Este esquema de tratamiento incluía la administración de fármacos inyectables durante 6-8 meses, con las consiguientes molestias para los pacientes y uso de recursos por la administración intravenosa o intramuscular. Por otro lado, los fármacos inyectables tienen un perfil de seguridad muy poco favorable, destacando entre los eventos adversos más graves la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. En muchas ocasiones, la curación de los pacientes se obtenía a costa de una sordera o una insuficiencia renal crónica permanentes.

La aparición de los nuevos fármacos con actividad con MTB como bedaquilina, delamanida y pretomanida, o el reposicionamiento de otros antibióticos, entre los que destacan las fluoroquinolonas, oxazolidinonas (linezolid / tidezolid) o la clofacimina han permitido superar los viejos esquemas basado en fármacos inyectables³. Actualmente estos fármacos, en combinación con otros fármacos ya conocidos con actividad antituberculosa han permitido diseñar pautas de tratamiento orales de 6-9 meses de duración con tasas de eficacia muy superiores al tratamiento con inyectables con un perfil de seguridad y tolerabilidad muy favorable⁴.

La ingente cantidad de información publicada en los últimos años sobre el tratamiento de la TB MDR, así como la necesidad de dar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el ma-

nejo de estos pacientes hicieron que la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) aunasen esfuerzos para la elaboración de una Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre el manejo de las personas con TB MDR destinada a profesionales sanitarios. Necesidad de revisar toda la evidencia disponible en el campo del tratamiento de la TB MDR. Para la elaboración de las mismas se han seguido la metodología PICO para la elaboración de las preguntas de interés, una revisión sistemática de la literatura para la búsqueda de bibliografía y la metodología GRADE para el análisis de la evidencia⁵.

El resultado final han sido una GPC que se publicará en paralelamente en la revista de ambas sociedades en el mes de diciembre de 2024. Entre las recomendaciones realizadas destacamos la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (pruebas genotípicas rápidas) como prueba inicial para la detección del genoma de MTB y resistencia a rifampicina en personas con signos o síntomas presuntivos de TB pulmonar, el uso de una combinación oral de bedaquilina, delamanida (pretomanida) y linezolid, con suplementación condicional de fluoquinolonas durante 6 meses, y la realización de una tratamiento directamente observada u observada por vídeo.

Bibliografía

1. Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. [citado 2 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
2. Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2023;S1473309922008751.
3. Espinosa-Pereiro J, Sánchez-Montalvá A, Aznar ML, Espiau M. MDR Tuberculosis Treatment. *Med Kaunas Lith*. 2022;58(2):188.
4. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2331-43.
5. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.

Actualización en TB en el trasplante de órgano sólido

Asunción Moreno Camacho

Servicio de Enf. Infecciosas. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona.

Correspondencia:

Asunción Moreno Camacho

E-mail: asuncion@miomoreno.org

Según la OMS, se estima que en el año 2021 enfermaron de TBC 10,6 millones en el mundo, con una mortalidad de 1,6 millones¹. La prevalencia de la Tuberculosis (TB) en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) es alrededor del 3,5% en Europa, con una incidencia de 4-30% superior a la población general. La mortalidad también es muy superior con tasas del 9,5 al 17%². En países con una incidencia muy baja de TB (como Finlandia), su incidencia fue de 19/100.000 trasplantados. En California donde la incidencia de TB en la población general es de 5,4/100.000 habitantes, en la población trasplantada fue de 56/100.000 trasplantados. En España, la tasa de infección tuberculosa en trasplantados ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo. En un estudio multicéntrico español publicado en 1997, la incidencia de TB en trasplantados fue del 0,8% (800/100.000 trasplantados), en el 2009 de 0,5% (500/100.000 trasplantados) siendo los factores de riesgo más importantes, el antecedente de TB, la prueba de la tuberculina positiva, la edad, la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, infección por el virus de la hepatitis C, otras coinfecciones y la intensificación de la inmunosupresión asociada al rechazo agudo del injerto³.

Un estudio realizado en el *Hospital Clínic* de Barcelona y publicado en el 2015, demostró, al compararlo con pacientes diagnosticados de TB de la población general no inmunodeprimida, que los trasplantados tenían más factores de riesgo, más TB diseminada, una mayor toxicidad al tratamiento tuberculostático y una mayor mortalidad⁴. Además, se ha descrito que los trasplantados tienen, tras el inicio del tratamiento tuberculostático, un empeoramiento de algún signo/síntoma compatible con síndrome de reconstitución inmune (SIRI) en hasta un 14% de casos.

La TB en el trasplantado, la mayoría de las veces ocurre por reactivación de una TB latente (LTB) y con menor frecuencia por primoinfección postrasplante en paciente inmunodeprimido. Sin embargo, ocasionalmente puede ocurrir por transmisión del donante a través del injerto. En las guías americanas publicadas en el 2019, la transmisión de una TB a partir del donante fue del 7,5%⁵. A nivel español, publicamos una guía de infecciones transmitidas del donante al receptor en el 2020, donde se hace hincapié en la transmisión de LTB preferentemente en el trasplante de pulmón. En estas guías se recomienda realizar pruebas para diagnosticar LTB en donantes vivos de riñón, páncreas e hígado. Se deben

valorar alteraciones radiológicas antiguas compatibles con TB en el donante cadáver y aplicar al receptor quimioprofilaxis ante cualquier riesgo de transmisión de TB.

Para el diagnóstico de TB en el receptor es importante tener un alto índice de sospecha según antecedentes pretrasplante, diagnóstico de LTB, clínica y exploraciones de imagen compatibles con TB antigua⁶. El estudio de la LTB en el paciente trasplantado debería realizarse siempre que la prevalencia de TB en la población general sea elevada. En una revisión publicada en el NEJM en el 2015, los pacientes trasplantados de países con baja incidencia de TB, la prevalencia de LTB fue del 7,7% si se utilizó la prueba de la tuberculina (TST), del 21,9% si fue la del Quantiferon-TB y del 29,5% si se utilizó el T-SPOT⁷. Los pacientes con cualquiera de las pruebas de LTB positivas, desarrollan TB con mayor frecuencia. Un metaanálisis publicado en el 2023 demostró que el cribado de LTB realizado con la prueba TST o un IGRA, tiene un VPP entre un 1,2% y un 2,1%, mientras que el VPN oscila entre un 95,5% y 99,6%⁸. En un estudio aleatorizado con IGRA positivo publicado en el 2015, se demostró que los pacientes que recibieron profilaxis no desarrollaron TB, frente al 2,3% de los que no la recibieron⁹. Debido a la inmunosupresión, la respuesta inmunitaria a las pruebas IGRA y PPD son imperfectas. En pacientes vacunados con BCG se recomienda utilizar como cribado un IGRA y en los no vacunados, puede utilizarse la tuberculina. El cribado de TB latente mediante TST/IGRA es importante en el donante y en el receptor antes del trasplante. En especial, en pacientes de riesgo, convivientes con pacientes con TB y/o ambientes con elevada prevalencia y en población infantil con patología renal que pudiera agravarse y desembocar en una IRC y posterior diálisis. En los pacientes con TST/IGRA positivos debe administrarse tratamiento de la LTB. Se pueden utilizar cualquiera de las pautas usadas en la población no trasplantada, aunque en pacientes con trasplante hepático es preferible administrarla inmediatamente después del trasplante (dada la hepatotoxicidad de los tuberculostáticos más utilizados)¹⁰.

El tratamiento de la TB no MDR/XDR, suele ser similar a la población general, utilizando la rifabutina en lugar de la rifampicina. La prevalencia de MDR/XDR en los trasplantados en nuestro país es muy baja y no hay suficientes estudios para recomendar una pauta determinada, debiéndose individualizar según el tipo de R. Con las nuevas pautas: bedaquilina, pretomanid y

linezolid (BPAL y otras) no hay experiencia en el TOS, aunque en la población no trasplantada son eficaces, acortan la duración del tratamiento (6 meses). Se recomienda controlar su toxicidad. Estas pautas podrían ser una buena alternativa terapéutica en la TB MDR/XDR en el paciente trasplantado¹¹.

En los países con alta prevalencia (>10 casos /1000.000 habitantes año) debe valorarse la vacunación con BCG en pacientes sin TB latente, siempre que esté incluida en programas de inmunización. Su eficacia oscila entre un 60% y 80% para las formas graves (miliar y meníngea). En España no se recomienda la vacunación con BCG¹².

Bibliografía

1. Cristea V, Ködmön C, Rosales-Klitz S, Pharris A, van der Werf MJ. Monitoring the progress achieved towards ending tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2018 to 2021. *Euro Surveill.* 2023;28(12):2300154. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2300154.
2. Narsana N, Pérez MA, Subramanian A. Mycobacteria in Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2023;37(3):577-91. doi: 10.1016/j.idc.2023.04.004. Epub 2023 Jun 1.
3. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016.
4. Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, González J, Oppenheimer F, Cofán F, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):651-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.010. Epub 2015 Apr 14.
5. Wolfe CR, Ison MG; AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13547. doi: 10.1111/ctr.13547. Epub 2019 Apr 10.
6. MacLean EL, Zimmer AJ, den Boon S, Gupta-Wright A, Cirillo DM, Cobelens F, et al. Tuberculosis treatment monitoring tests during routine practice: study design guidance. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(4):481-8. doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.027. Epub 2024 Jan 3.
7. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127-35. doi: 10.1056/NEJMra1405427.PMID: 26017823
8. Yahav D, Gitman MR, Margalit I, Avni T, Leeflang MMG, Husain S. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Solid Organ Transplant Recipients to Predict Active Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(8):ofad324. doi: 10.1093/ofid/ofad324. eCollection 2023 Aug.PMID: 37559757
9. Chiu CY, Mahmood M, Brumble LM, Vikram HR, Theel ES, Beam E. The Cascade of Care in Management of Solid Organ Transplant Candidates With Latent Tuberculosis Infection. *Transplant Direct.* 2024;10(7):e1672. doi: 10.1097/TXD.0000000000001672. eCollection 2024 Jul.
10. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13513. doi: 10.1111/ctr.13513. Epub 2019 Mar 22.
11. Haley CA, Schechter MC, Ashkin D, Peloquin CA, Peter Cegielski J, Andriano BB, et al. Implementation of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid in the United States: Experience Using a Novel All-Oral Treatment Regimen for Treatment of Rifampin-Resistant or Rifampin-Intolerant Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis.* 2023;77(7):1053-62. doi: 10.1093/cid/ciad312.
12. Bakkaloğlu SA, Özdemir Atikel Y, Paglialonga F, Stefanidis CJ, Askiti V, Vidal E, et al. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. *Nephron.* 2018;138(4):280-6. doi: 10.1159/000485398. Epub 2017 Dec 12.