

MESA: La tecnología en el estudio y manejo de la TB

Moderadores: **Antonio Moreno.** *fuiTB, Barcelona*
José A. Domínguez-Alonso. *CAP Vilafranca Nord, Vilafranca del Penedés*

Computational modelling of the dynamics of TB lesions: from animal models to humans

Fernando Muñoz^{1,2}, Beatriz Eguzkitza², Martí Català³, Pere-Joan Cardona and Clara Prats¹

¹Departament de Física, Computational Biology and Complex Systems (BIOCOM-SC). Universitat Politècnica de Catalunya. ²CASE - Physical and Numerical Modelling, Barcelona Supercomputing Center. ³Pharmaco- and Device epidemiology. NDORMS. University of Oxford. ⁴Microbiologia Clínica i Experimental, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondence:

Fernando Muñoz

E-mail: fernando.munoz@estudiantat.upc.edu

A computational approach to study tuberculosis in animal models

Despite the extensive efforts and long-standing research by the scientific community on tuberculosis, several aspects of its natural history remain uncertain. In silico models have proven useful in assessing some key characteristics of TB infection. Previous work on macroscopic lesion dynamics was based on the *Bubble Model*, a computational agent-based model designed to describe the dynamics of TB lesions in a virtual lung¹. This model consists of two modules: one that simulates the growth, proliferation and coalescence of the lesions, and another that provides the spatial framework where these phenomena occur, i.e., a computational lung that includes a structured bronchial tree.

This model was initially formulated to successfully interpret the experimental results obtained from a mice model¹, and was later adapted to study lesion dynamics in a minipig environment². In particular, it proved useful in assessing the role of the bronchial tree in the process of endogenous reinfection and identifying some key parameters that are important in the transition from latent to active infection. More recently, the model was adapted for studying tuberculosis in macaque computational lungs (see³ for experimental results that provided its basis), highlighting the importance of incorporating an immune response and the usage of high-performance computing.

Building on this work, the current study focuses on developing an environment in which to implement the *Bubble Model* in the context of human TB infection, as well as gaining insights into infectious aerosol transport in the airways.

Adapting a human virtual lung

The first goal was to obtain a digital version of the human lung, intended for use in various simulations and purposes. This model includes a bronchial tree structure, based on a patient specific medical image, lung lobes, and secondary pulmonary lobules.

The bronchial tree was constructed using a volume-filling bifurcation algorithm, starting from a CT scan of the human trachea and first bronchial generations, extending from the 3rd generation into the respiratory zone to create a model of the conducting airways. We then used this geometry for air-flow simulations. Additionally, we incorporated a model of the human subacinus, based on microscopic images developed in the STARTS European project⁴. These geometries enabled the comprehensive construction of the main lung membranes, the 5 lung lobes and hundreds of secondary pulmonary lobules. These structures were implemented using various computational techniques, including *alpha-shapes* and *Voronoi tessellations*.

Infection and reinfection processes using computational fluid and particle dynamics (CFPD)

Another goal of this study was to simulate the behaviour of infectious aerosols in the bronchial tree. Initially, we focused on replicating the process of primary infection, where TB bacilli are carried to the lower respiratory airways by airflow during a breathing cycle. Additionally, we aimed to test some assumptions

of the *endogenous reinfection* hypothesis, which suggests that a possible mechanism responsible for the spread of TB infection within the lungs is the transport of infectious aerosols from one part of the lung to another due to the breathing airflow through the airways.

Numerical solution of the Navier-Stokes equations

The airflow in the upper airways and in the subacinus was simulated using *Alya*, a high-performance computational mechanics program developed at the Barcelona Supercomputing Center (BSC). This code allows us to solve the Navier-Stokes equations for incompressible flow in complex geometries, considering different breathing amplitudes to adapt to patient-specific conditions. The infectious aerosols were modelled as single bacilli, specifically as spherical particles with aerodynamic properties similar to those of real *Mycobacterium tuberculosis* bacteria.

Initial infection simulation

To simulate the initial infection, thousands of particles were injected into the trachea during inhalation and tracked through the airways until they either collided with the walls or entered the deeper respiratory zone. The goal was to determine the probability based on statistical analysis of a particle reaching the acinar zone (and potentially causing an infection) versus colliding with the upper tract walls or being expelled from the trachea during exhalation.

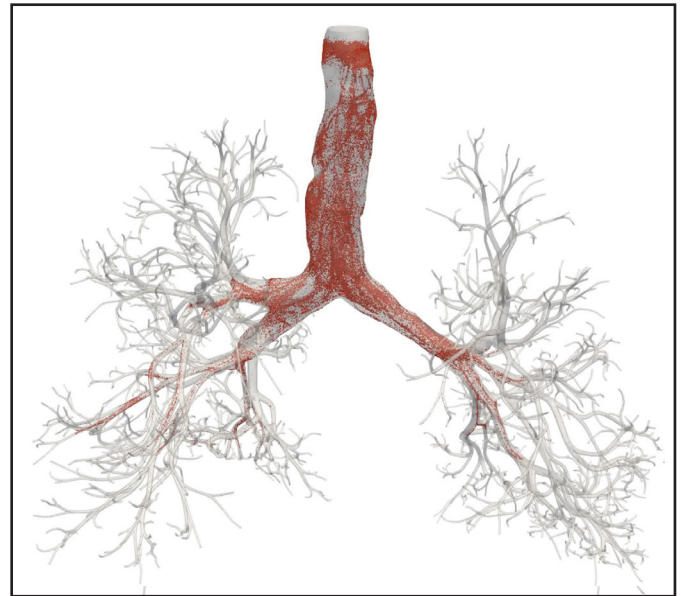
Endogenous reinfection simulation

In this case, infectious aerosols were assumed to be generated in the terminal bronchioles and pores of Kohn after a closing and reopening process of the airways⁵ in an already infected part of the lung. These particles were tracked to determine the probability of them escaping the subacinus and entering the upper airways during exhalation. In the upper airway geometry, thousands of particles were again tracked to assess the probabilities of re-entering the acinar region through the same or a different bronchiole, resulting in either *close* or *far reinfection*.

Results and discussion

Overall, we successfully constructed a human virtual lung comprising lobes, secondary pulmonary lobules, a conductive airway geometry and a subacinus model. This virtual lung enabled the implementation of the *Bubble Model* in a human environment. Additionally, through computational fluid and particle dynamics, we simulated the process of initial infection. Fi-

Figure 1. Snapshot of the simulation of infectious particle transport in the conductive airways in the study of a primary infection process.



gure 1 shows a snapshot of a primary infection simulation within the computational human lung. Moreover, the *endogenous reinfection* hypothesis was validated as a plausible mechanism for infection spread within the same lung, driven by transport of infected aerosols generated in the deep airways. The quantitative and qualitative results may also be incorporated into the primary infection and reinfection process modules of the *Bubble Model*.

In conclusion, this work has provided valuable insights into the limitations of the previous models and established a roadmap for future efforts toward developing a virtual twin of tuberculosis infection in the human lungs.

Bibliography

1. Prats C, Vilaplana C, Valls J, Marzo E, Cardona PJ, López D. Local inflammation, dissemination and coalescence of lesions are key for the progression toward active tuberculosis: The bubble model. *Frontiers in microbiology*. 2015;7:172-219.
2. Catala M, Bechini J, Tenesa M, *et al.*, Modelling the dynamics of tuberculosis lesions in a virtual lung: Role of the bronchial tree in endogenous reinfection, *PLoS Comput. Biol.*, 2020;16(5). doi: 10.1371/JOURNAL.PCBI.1007772.
3. Nogueira I, Catala M, White AD, *et al.* Surveillance of Daughter Icronodule Formation Is a Key Factor for Vaccine Evaluation Using Experimental Infection Models of Tuberculosis in Macaques. *Pathogens*. 2023;12(2):236.
4. S+T+ARTS European project: <https://starts.eu/filippo-nasseti/>
5. Zhou M, Zou J. A dynamical overview of droplets in the transmission of respiratory infectious diseases. *Physics of Fluids*. 2021;33(3).

Implementación de un sistema de información en la atención integral de la persona con TB

Mario B. Masferrer, Xavi Casas, Núria Forcada, Hernán Vargas-Leguas, Xavi Domínguez, M^a Carmen Ruíz, Thaïs Balsera, Joan-Pau Millet

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Mario B. Masferrer

E-mail: mbravo@serviciosclinicos.com

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de efecto transversal con un elevado impacto en las vidas de las personas afectadas, especialmente por la prolongada duración del tratamiento, por la estigmatización de la enfermedad y a menudo por la necesidad de recursos sociales esenciales, los cuales, en contextos de precariedad social, se sobreponen ante necesidades clínicas. El contexto que envuelve a la inmensa mayoría de personas afectadas es precisamente el que en gran parte favorece al desarrollo de la enfermedad e incluso su evolución a estados de auténtico deterioro, es por esto por lo que la cura puramente clínica de la enfermedad, todo y ser el paso primordial, no es suficiente para entrar en el camino de la erradicación, sino que hay que tratar a la persona y su contexto de forma holística para conseguir progreso¹.

Servicios Clínicos (SC) es un centro sociosanitario de referencia para toda Catalunya fundado en Barcelona en 1993 como respuesta a la declaración de la OMS de la TB como emergencia global². Además del ingreso de las personas, dispone de un equipo ambulatorio de tratamiento directamente observado (ETODA) que garantiza la adherencia al tratamiento a nivel comunitario. Con el paso del tiempo SC, junto al programa de TB de Barcelona y Catalunya, ha ido evolucionando en paralelo al cambio de perfil de persona con TB la cual, en Catalunya, a finales de los 90, era principalmente personas que viven con VIH, drogodependiente y autóctono. Actualmente el perfil general ha cambiado a una persona sin techo o sin domicilio fijo, mayormente inmigrante y con vulnerabilidad social^{3,4}.

SC ofrece una atención integral y coordinada con el territorio, donde las personas enfermas reciben una atención biopsicosocial, estructurada a través de 7 departamentos profesionales interconectados: médico, enfermería, fisioterapia, psicología, social, terapia ocupacional y ETODA. Para poder generar una actividad de máxima calidad, organizada, transparente, eficaz y con capacidad para realizar investigación y desarrollo, la creación de un sistema de información resulta imprescindible.

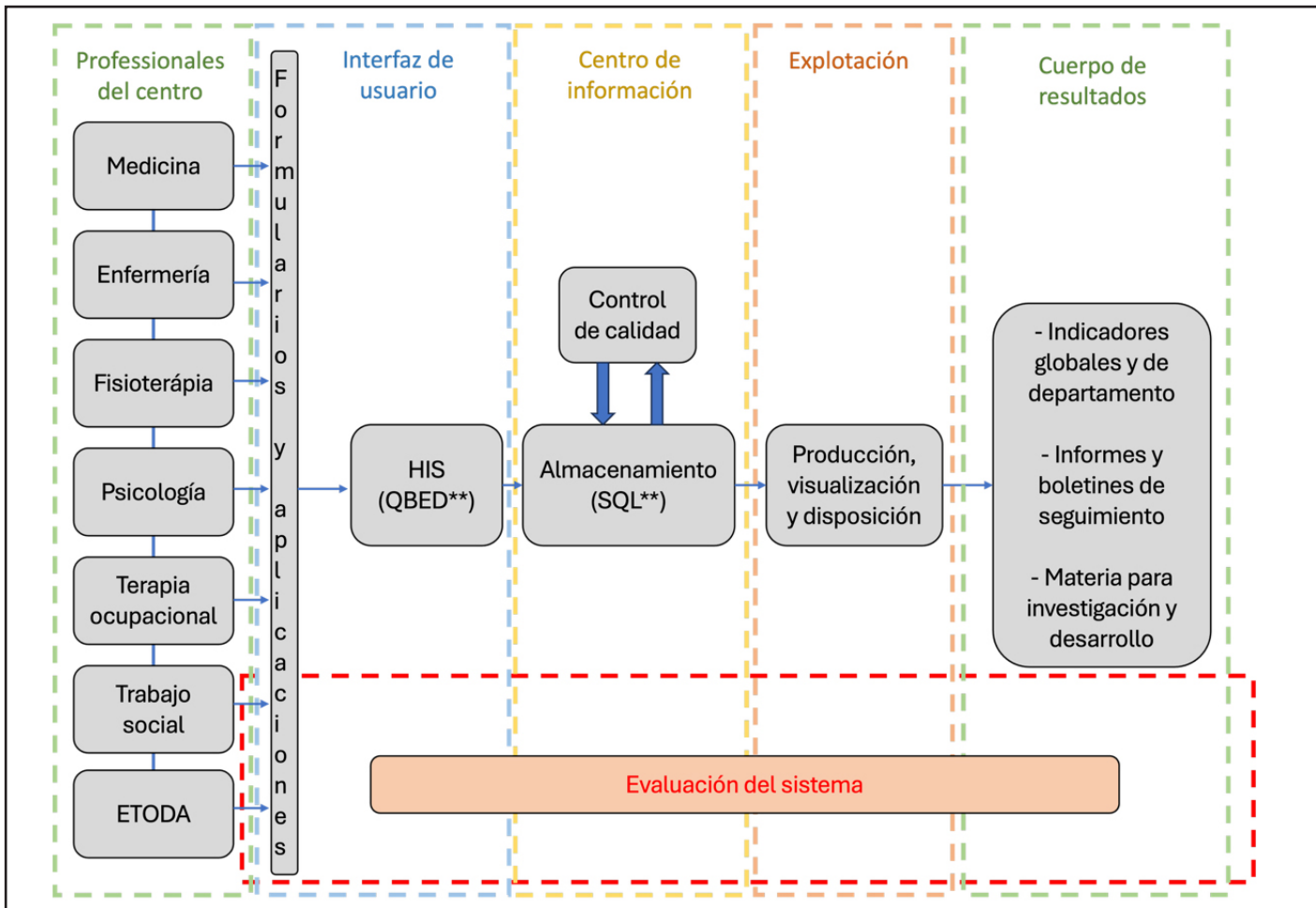
Para generar dicho sistema seguimos la estructura descrita en la Figura 1. Para establecer la estructura y el contenido del

sistema de información el equipo de investigación siguió una metodología de entrevistas realizadas con el/la coordinadora de cada departamento para determinar en detalle las tareas asistenciales que se desarrollan y conocer necesidades de información, además de plantear nuevas variables a registrar para generar nuevas evidencias. Posteriormente el equipo de investigación desarrolló con objetivo de registro, investigación y gestión, un conjunto de indicadores, estructuras de informes y de paneles de control, además de un sistema de evaluación.

El conjunto de *outputs* del sistema de información tiene como objetivo principal mejora la gestión, la comunicación externa, la investigación y el desarrollo. La capacidad de visualizar el estado de la clínica en todo momento a tiempo real, el estado biopsicosocial de las personas enfermas, la carga de trabajo de los equipos y la coordinación entre estos permite una gran mejora no sólo en gestión sino también en información y comunicación con los diferentes actores del territorio con los que compartimos las personas enfermas. La comunicación con Salud Pública, agentes de salud, hospitales y centros de recursos sociales y psicológicos siempre ha sido fundamental, con el desarrollo y automatización de informes y boletines la capacidad de comunicación externa se ve significativamente mejorada. Finalmente, un sistema de información seguro, robusto y controlado permite generar evidencias de aun mayor calidad, lo que desemboca en líneas de investigación y de desarrollo para la mejora del conocimiento y la atención a las personas enfermas.

El sistema de información adaptado al momento en que vivimos y preparado para incorporar las nuevas tecnologías y la inteligencia artificial, permite una gestión de mayor calidad y agilidad, una mayor comunicación y coordinación externa y dota de robustez para la investigación y el desarrollo. Todo esto confluye en una mejor capacidad para poner la atención biopsicosocial a disposición de la persona enferma de tuberculosis.

Figura 1. Estructura del sistema de información de Servicios Clínicos, desde la entrada de información a sus resultados.



*HIS (QBED): Health Information System, QBED es el particular de *Serveis Clínic*s.

**SQL: Structured Query Language. Es un tipo de estructura de base de datos.

Bibliografía

1. Fullilove MT, Young R, Panzer PG, Muskin P. Psychosocial Issues in the Management of Patients with Tuberculosis. *J Law Med Ethics* 1993;21:324-31.
2. Programme, W.G.T. TB: a global emergency, WHO report on the TB epidemic. (1994).
3. Tuberculosis, P. de P. i C. de la Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya - 2009. *Scientia* (2010).
4. López Espinilla M, Martínez Alguacil H, Medina Maestro S, Pequeño Saco S, Sicart Torres E. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya - 2022. *Scientia* (2024).

POCUS para el diagnóstico y seguimiento de TB en niños basado en la experiencia de Médicos sin Fronteras en Guinea Bissau y Sudan del Sur

Laura Moretó-Planas

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Laura Moretó

E-mail: lauraxend@hotmail.com

Introducción

La tuberculosis (TB) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños. Más del 50% de los casos de TB infantil permanecen sin diagnóstico cada año. Dado que menos de un tercio de los niños con TB son confirmados microbiológicamente, la mayoría de los casos en países de bajos y medios recursos se diagnostica en base a la clínica. La ecografía en el punto de atención (POCUS) es una herramienta no invasiva y que ha sido validada para el diagnóstico de TB en adultos con VIH.

Médicos sin Fronteras (MSF) es una organización médico-humanitaria que brinda atención médica de calidad a las poblaciones afectadas por emergencias humanitarias. Este estudio tuvo como objetivo determinar el rendimiento diagnóstico del POCUS en una cohorte de niños ≤ 15 años con sospecha de tuberculosis en dos zonas en Guinea Bissau y Sudán del Sur de alta prevalencia de VIH, TB y desnutrición, así como valorar la utilidad del POCUS para el seguimiento de la cohorte a los dos meses.

Metodología

Este estudio observacional se llevó a cabo en el hospital Simão Mendes en Bissau, Guinea Bissau, de julio de 2019 a abril de 2020, y en el hospital de Malakal, Sudán del Sur, de julio de 2019 a diciembre de 2023. Se realizó una evaluación clínica y de laboratorio a pacientes de entre 6 meses y 15 años con sospecha de TB, con al menos una muestra analizada con Xpert-Ultra. Todos los participantes se sometieron a evaluaciones de ecografía en el punto de atención al inicio y a los 2 meses, para evaluar ocho signos ecográficos: nódulos subpleurales, consolidación pulmonar, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, lesiones focales hepáticas y esplénicas y ganglios linfáticos abdominales.

La presencia de cualquiera de estos signos conllevó un resultado de POCUS positivo. Las imágenes y clips fueron evaluados por revisores expertos. Los clínicos de Bissau no fueron cegados al resultado del POCUS. Los niños fueron categorizados como TB confirmada (diagnóstico microbiológico por Xpert-Ultra), TB no confirmada (diagnóstico clínico) o TB improbable.

Resultados

En el estudio realizado en Bissau, se enroló a un total de 139 niños. Los niños con tuberculosis tenían más probabilidades de tener resultados positivos en el POCUS (93%) en comparación con los niños con tuberculosis improbable (34%). Los signos más comunes en la ecografía fueron pulmonares (57% consolidación y 55% nódulos subpleurales). A diferencia de la infección por VIH y la edad, la desnutrición aguda grave se asoció con una mayor positividad de signos ecográficos. Un total de 211 niños fueron sometidos a una ecografía de control a los dos meses en Bissau y Malakal. La mayoría de los pacientes (197/211, 93%) presentaron una mejoría o resolución de los signos, o una estabilidad de los signos cuando la ecografía inicial era negativa.

Conclusiones

Este estudio realizado por MSF en Guinea Bissau y Sudán del Sur mostró que la ecografía en el punto de atención puede implementarse durante la prestación de atención rutinaria en zonas de recursos limitados y alta carga de TB, y que su precisión diagnóstica es significativa para ayudar a los clínicos locales a diagnosticar y monitorear a los pacientes.

Oportunidades para el diagnóstico de la TB en Atención Primaria

Clara Flamarich¹, Silvia Barro²

¹CAP Sant Roc. Grupo de trabajo COCOOPSI. Unidad de soporte a la investigación Metropolitana Nord. IDIAP. Jordi Gol. Barcelona. ²Parc Sanitari Pere Virgili. Grupo de Cooperación y Salud Internacional de la CAMFiC. Barcelona.

Correspondencia:

Clara Flamarich

E-mail: claraflamarich@gmail.com

El papel de la Atención Primaria (AP) en el manejo de la tuberculosis es amplio, e incluye desde la sospecha clínica y el diagnóstico, al estudio de contactos, el cribado de la población vulnerable, el tratamiento y seguimiento de pacientes con tuberculosis (TB) diagnosticada no complicada, así como de pacientes con infección tuberculosa latente (ITL).

El abordaje del paciente en AP se realiza en diferentes niveles: macro, meso y micro, cada uno abarcando distintas dimensiones del sistema de salud.

En Cataluña en el año 2022 se diagnosticaron 1.026 casos de TB en Cataluña, con una distribución muy variable según las diferentes regiones sanitarias¹.

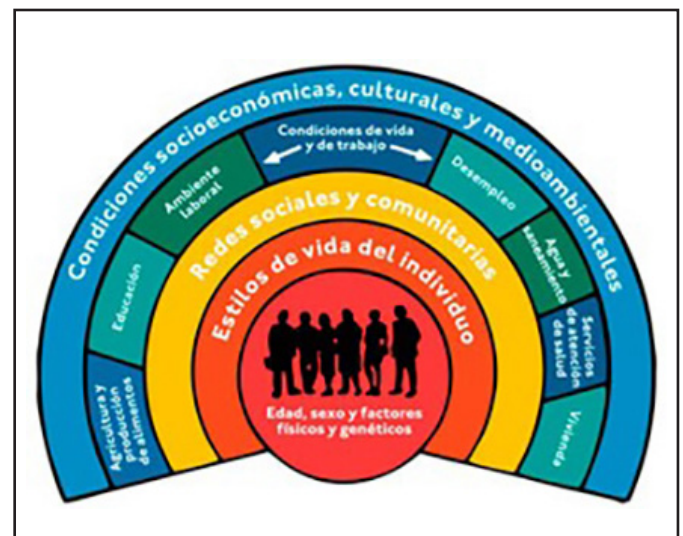
Para ese mismo año, el retraso diagnóstico desde la aparición de síntomas hasta el inicio del tratamiento tuvo una media de 54 días, con gran variedad según la región sanitaria¹. Entre 2014 y 2021 el retraso diagnóstico en los pacientes con TB bacilífera en la ciudad de Barcelona fue de 59 días, con 14 días atribuibles al sistema sanitario, siendo mayor en el caso de que la primera visita sea en un centro de AP².

Analizamos en la presentación las oportunidades que ofrece la AP en el diagnóstico de la tuberculosis encada uno de los niveles, y enumeramos también, sin ánimo de que sirva de pretexto, las dificultades reales que se presentan en el día a día en las consultas de AP, y que podrían incidir, entre otros muchos factores, en dicho retraso diagnóstico.

El nivel "Macro" hace referencia a la organización y políticas del sistema de salud según las decisiones gubernamentales (financiación, políticas públicas, planificación sanitaria, modelos de atención) y a los determinantes sociales (aspectos económicos, sociales y culturales que influyen en la salud de la población). Lejos de poder influenciar en las políticas de salud, y dejando de lado la infrafinanciación de la AP respecto al resto del sistema sanitario, el sistema público de salud con cobertura universal facilita el acceso de casi toda la población al sistema sanitario. Aquellos segmentos de la población que quedan fuera del sistema, la AP es capaz de incluirlos. La AP es el nivel sanitario que mejor conoce y accede a los determinantes sociales de la población en la que trabaja (Figuras 1 y 2).

El nivel "Meso" está relacionado con las instituciones de salud y su capacidad para responder a las políticas públicas: gestión de

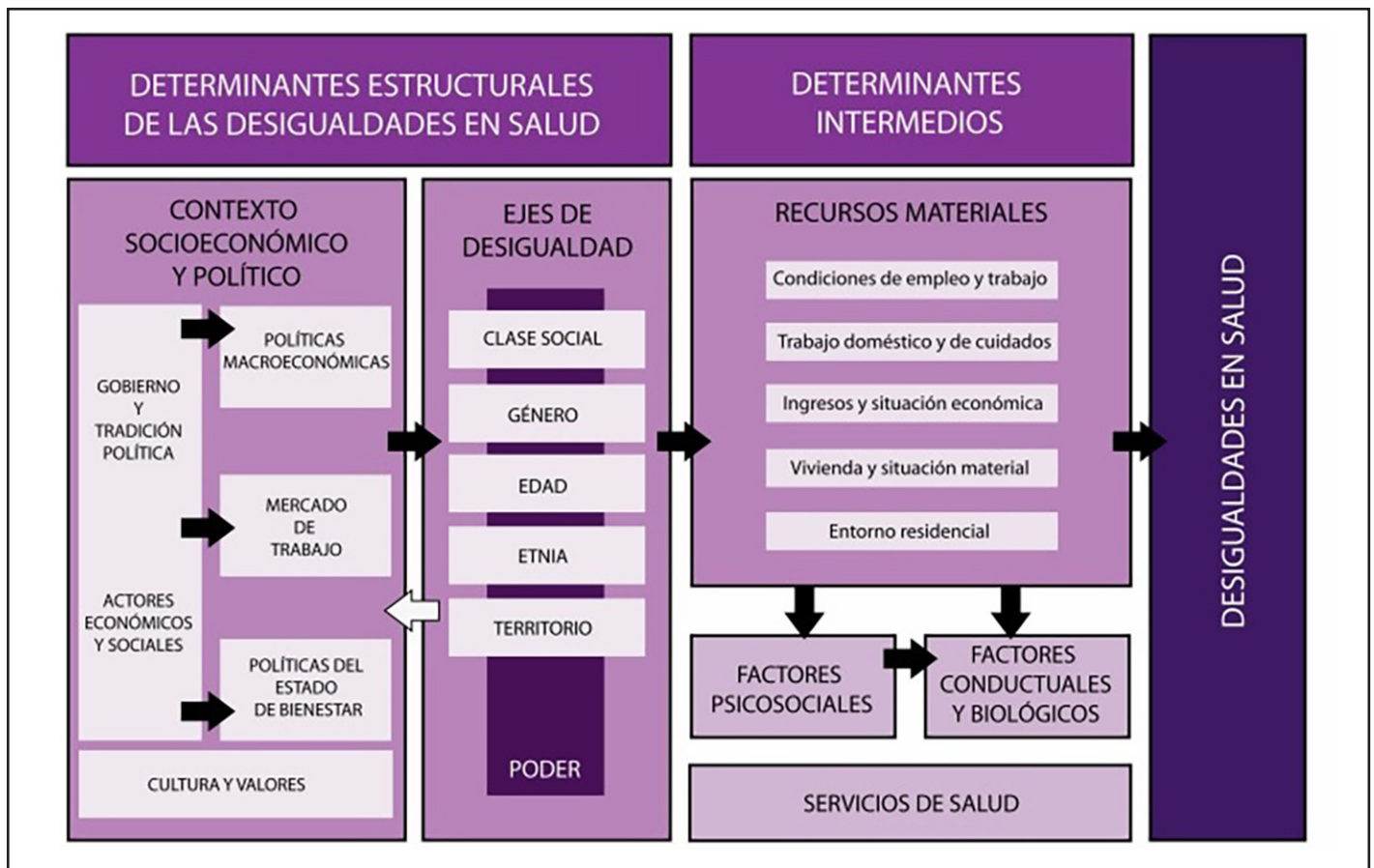
Figura 1. Determinantes sociales de la salud según Dahlgren y Whitehead 1991.



centros de salud, recursos (humanos, tecnológicos, económicos), coordinación de servicios e intervenciones comunitarias. La AP en Cataluña es muy heterogénea, con diversos proveedores de salud. Se constatan además importantes diferencias en cuanto a las posibilidades diagnósticas según el territorio, los diferentes centros de salud y los laboratorios de referencia (acceso a prueba de tuberculina, acceso a IGRAs, radiología informada, etc). La coordinación entre niveles asistenciales y los sistemas de referencia, difieren también según el territorio. La coordinación entre niveles asistenciales, imprescindible para el buen manejo de la TB, queda limitada en muchas ocasiones por el desconocimiento del funcionamiento de los diversos proveedores de salud.

El nivel "Micro", se centra en el proceso clínico, evaluación, diagnóstico y tratamiento / prevención y en la relación interpersonal médico-paciente. Existe una gran variabilidad entre profesionales en cuanto al conocimiento y manejo de la tuberculosis, que no es la patología más prevalente en las consultas de AP. La existencia de diversos protocolos y de diferentes circuitos según el territorio dificulta el manejo. La existencia de referentes en los centros de AP no siempre es posible.

Figura 2. Marco conceptual de los determinantes de las desigualdades sociales en salud. Comisión para Reducir las Desigualdades Sociales en Salud en España, 2010.



Basado en Solar e Irwin y Navarro.

La atención primaria ofrece una oportunidad invaluable para el diagnóstico temprano de la tuberculosis, especialmente en comunidades con altos índices de la enfermedad. A través del fortalecimiento de la capacitación del personal, la incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas y la coordinación con otros niveles del sistema de salud, se pueden superar muchos de los desafíos actuales. Aprovechar estas oportunidades no solo mejorará el pronóstico de los pacientes, sino que también

contribuirá a la reducción de la transmisión de la tuberculosis en la población general.

Bibliografía

1. Informe anual 2022. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya. Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT)
2. La Tuberculosis en Barcelona. Informe 2021. ASP Barcelona