

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 23 NÚMERO 3 / 2024 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

La relevancia de investigar enfermedades infecciosas desatendidas

Cristina Vilaplana, Pere-Joan Cardona

Originales

Vigilancia epidemiológica de la lepra en Casanare (Colombia), 2012-2022

Sofía Riveros-Sandoval, Oneida Castañeda-Porras

Characterization and mapping of the scientific production indexed in Scopus (2013-2022) regarding tuberculosis in vulnerable populations

Cristina Torres-Pascual, Cristina Gordillo-Marroquín, Héctor Javier Sánchez-Pérez

Comunicación

La emergencia de la fiebre del Oropouche en las Américas: desafíos y riesgos

Paula Elena Bergero, Mahía Mariel Ayala

In memoriam

In memoriam Dr. Rafael Vidal

Joan A. Caylà, Malú de Souza

XXVIII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de ponencias

MESA: Estudios en curso (I)

MESA: TB & VIH

MESA: Mirando más allá de la TB

MESA: TB en situaciones complejas

MESA: Estudios en curso (II)

MESA: Innovaciones y avances en epidemiología molecular y genómica en estudios de contactos

MESA: Cribajes y estudio de contactos

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



enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmaes 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 Asesor

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat.*

Luis Anibarro García. *Pontevedra.*

Violeta Antonio Arques. *La Rápita (Tarragona).*

Joan B. Bellido. *Castellón.*

Rubén Bueno. *Valencia.*

José Antonio Caminero Luna. *Las Palmas.*

Pere-Joan Cardona Iglesias. *Badalona.*

Jordi Casabona Barbara. *Badalona.*

Jesús Castilla Catalán. *Pamplona.*

Silvia de Sanjosé. *L'Hospitalet de Llobregat.*

Albert Despuig. *Badalona.*

Andrii Dudnik. *Badalona.*

Jordi Figuerola. *Sevilla.*

Pere Godoy García. *Lleida.*

José Fernando García-Goez. *Cali (Colombia).*

Jorge y Ofelia Gorodner. *Corrientes (Argentina).*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú).*

Olivia Horna-Campos. *Santiago de Chile (Chile).*

Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona.*

Josep Maria Jansà. *Barcelona.*

M. Ángeles Jimenez Fuentes. *Barcelona.*

Xavier Martinez Lacasa. *Terrassa.*

Daniel Lopez-Codina. *Castelldefels.*

Joaquín López-Contreras González. *Barcelona.*

Josep Mallolas. *Barcelona.*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba).*

Vicente Martín. *León.*

José María Miró Meda. *Barcelona.*

Tomás Montalvo. *Barcelona.*

Santiago Moreno. *Madrid.*

Ruth Moro. *Atlanta (EEUU)*

Antoni Noguera Julian. *Barcelona.*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona.*

Antoni Plasència. *Barcelona.*

Virginia Pomar. *Barcelona.*

Elena Portell Buj. *Barcelona.*

Cristina Prat Aymerich. *Utrecht (Holanda).*

Clara Prats Soler. *Castelldefels.*

Albert Prats Uribe. *Oxford (Gran Bretaña).*

Federico Pulido. *Madrid.*

Cristina Rius. *Barcelona.*

M. Teresa Rodrigo Sanz. *Logroño.*

Natalia Romero Sandoval. *Quito (Ecuador).*

Arantxa Romero Tamarit. *Barcelona.*

Rafael Rubio García. *Madrid.*

Hector Javier Sánchez Pérez. *San Cristóbal de las Casas (México).*

Alexis Sentís. *Paris (France)*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina).*

Antoni Torres. *Barcelona.*

M. Teresa Tórtola Fernández. *Barcelona.*

Lluís Valerio Sallent. *Barcelona.*

Martí Vall Mayans. *Badalona.*

SUMARIO

Editorial

La relevancia de investigar enfermedades infecciosas desatendidas <i>The Importance of Research in Neglected Infectious Diseases</i> Cristina Vilaplana, Pere-Joan Cardona	135
--	-----

Originales

Vigilancia epidemiológica de la lepra en Casanare (Colombia), 2012-2022 <i>Epidemiological surveillance of Leprosy, Casanare (Colombia), 2012-2022</i> Sofía Riveros-Sandoval, Oneida Castañeda-Porras	138
--	-----

Characterization and mapping of the scientific production indexed in Scopus (2013-2022) regarding tuberculosis in vulnerable populations <i>Caracterización y mapeo de la producción científica indexada en Scopus (2013-2022) sobre tuberculosis en poblaciones vulnerables</i> Cristina Torres-Pascual, Cristina Gordillo-Marroquín, Héctor Javier Sánchez-Pérez	146
--	-----

Comunicación

La emergencia de la fiebre del Oropouche en las Américas: desafíos y riesgos <i>The emergence of Oropouche Fever in the Americas: Challenges and Risk</i> Paula Elena Bergero, Mahia Mariel Ayala	157
---	-----

In memoriam

In memoriam Dr. Rafael Vidal Joan A. Caylà, Malú de Souza	164
---	-----

XXVIII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations	165
---	-----

PROGRAMA	166
-----------------------	-----

DÍA 11 DE NOVIEMBRE

MESA: Estudios en curso (I)

Incidencia de TB en una cohorte de contactos infectados de pacientes con TB en Cataluña Joan Pau Millet, Jesús E. Ospina, Mario Bravo, Ignasi Parrón, Àngels Orcau, Raquel Prieto, Alberto García Basteiro, Albert Despuig, Laura Clotet, Joan A. Caylà, Pere Godoy por el grupo de estudio de la TB y sus contactos en Cataluña	168
--	-----

Evolución de la TB en España: ¿se alcanzarán los objetivos de la estrategia End TB? Teresa Rodrigo, Joan P. Millet, Mario Bravo, Eva María Taberner, Joan A. Caylà y grupo de trabajo de los programas de prevención y control de tuberculosis de las comunidades autónomas	169
---	-----

Proyecto MYNOTUB. Resultados preliminares Fernando Alcaide, Jaime Esteban, Diego Domingo, Miguel Santín y Grupo de Estudio MYNOTUB.....	171
---	-----

La inteligencia artificial aplicada a la investigación Manel Ramos	172
--	-----

MESA: TB & VIH

COVID-19 y VIH

María Velasco Arribas 175

Actualización de la TB y tratamiento antirretroviral

Miguel Torralba 176

MESA: Mirando más allá de la TB

Manejo de los pacientes después de curar la TB

José A. Caminero Luna 178

TB y salud mental: experiencia desde *Serveis Clínics*

X. Casas, G. Auguste, I. Molina, Y. González, J. Santiago, N. Forcada, D. Romero, N. Farré, N. Suárez, S. Díaz, N. Altet, H. Vargas, M. Bravo, JP. Millet 180

Factores asociados a prolongación de tratamiento de TB en España

Eva Taberbero, David Palma Díaz, José Antonio Gullón Blanco, Luís Anibarro García, Nerea Ortíz Laza, Guillermo Pérez Mendoza, Verónica González Galán, Manuel Ángel Villanueva Montes, Juan Rodríguez López, Juan Francisco Medina Gallardo, Teresa Rodrigo Sanz, Xavier Casas García, Joan-Pau Millet Vilanova 182

Micobacterias, más allá de un problema respiratorio

B. Vanessa Déniz 183

MESA: TB en situaciones complejas

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

Andrii Dudnyk, Nadiia Tytarenko, José Domínguez 185

Nueva guía clínica de TB MDR de SEPAR y SEIMC

Adrián Sánchez-Montalvá 186

Actualización en TB en el trasplante de órgano sólido

Asunción Moreno-Camacho 187

DÍA 12 DE NOVIEMBRE

MESA: Estudios en curso (II)

Deciphering the difference in local and systemic immune response and its role against TB

Sergio Díaz-Fernández, José Domínguez, Irene Latorre 189

Detección rápida de *M. tuberculosis complex* y resistencia a rifampicina e isoniazida mediante Standard™ M10 MDR-TB

Lucía Fernández Delgado, Erika García de Cara, Cristina Arín, Fernando Alcaide 190

Comparación entre el aspirado bronquial y el lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la TB pulmonar

María Teresa Tórtola Fernández 192

Aspectos destacados, resultados y lecciones del proyecto SMA-TB

Cristina Vilaplana en representación del Consorcio SMA-TB 193

MESA: Innovaciones y avances en epidemiología molecular y genómica en estudios de contactos**Retos y avances en la estrategia de epidemiología genómica de la TB en Cataluña (TB-SEQ)**

Elisa Martró en nombre del grupo de estudio TB-SEQ..... 194

Innovaciones en epidemiología genómica: velocidad, precisión, análisis clínico e interterritorial

Darío García de Viedma..... 196

Understanding the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* for the treatment and control of TB

Mariana Gabriela López, Iñaki Comas..... 197

MESA: Cribajes y estudio de contactos**Estudios de contactos de TB en menores convivientes: ejes de desigualdad. Barcelona 2003-2022**

Raquel Prieto-García, Joan Pau Millet, Antonio Soriano-Arandes, María Espiau, Claudia Broto, Mar Ronda, Núria López, Antoni Noguera-Julian, Eva Masdeu Corcoll, Cristina Domingo Jiménez, Miriam Ros Samsó, María Isabel Marcos Arroita, Jesús Edison Ospina Valencia, Carmen García Rebollo, Pere Simón Viván, Cristina Rius Gibert..... 200

Cribado de TB en poblaciones de riesgo

María Ángeles Jiménez Fuentes..... 201

TB systematic screening by molecular testing on stool samples in acutely malnourished children in Angola

Joan Martínez..... 202

Adenitis por MNT: cohorte de >300 niños con enfermedad confirmada en España, 1996-2023

Antoni Noguera Julián..... 204

MESA: La tecnología en el estudio y manejo de la TB**Computational modelling of the dynamics of TB lesions: from animal models to humans**

Fernando Muñoz, Beatriz Eguzkitza, Martí Català, Pere-Joan Cardona, Clara Prats..... 205

Implementación de un sistema de información en la atención integral de la persona con TBMario B. Masferrer, Xavi Casas, Núria Forcada, Hernán Vargas-Leguas, Xavi Domínguez, M^a Carmen Ruíz, Thaïs Balsera, Joan-Pau Millet..... 207**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..... 209

Oportunidades para el diagnóstico de la TB en Atención Primaria

Clara Flamarich, Silvia Barro..... 210

La relevancia de investigar enfermedades infecciosas desatendidas

The Importance of Research in Neglected Infectious Diseases

Cristina Vilaplana^{1,2,3,4}, Pere-Joan Cardona^{1,2,3,4}

¹Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE). Germans Trias i Pujol Foundation & Hospital (IGTP-HUGTIP). Can Ruti Campus. Badalona. Barcelona.

²Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

⁴Microbiology Department. Northern Metropolitan Clinical Laboratory, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona. Barcelona.

Contrariamente a lo que muchos podrían pensar de antemano, la investigación es imprescindible para asegurar una buena asistencia médica. Según la OMS, no solo incrementa el conocimiento y resuelve retos globales dando soluciones concretas, sino que ayuda a desarrollar nuevos programas, técnicas diagnósticas y terapéuticas, vacunas y fármacos, contribuyendo a una disminución global de la morbimortalidad, y a la vez al desarrollo económico. El hecho de que profesionales sanitarios se involucren en actividades de investigación y participen en proyectos científicos, ha demostrado tener un impacto sobre ellos y sobre las instituciones donde trabajan, ya que incrementa la calidad de la asistencia que proveen tanto a los individuos que tienen la enfermedad objeto de estudio como a los que padecen otras¹. De hecho, se han podido identificar hasta 5 ámbitos de impacto que tiene el hecho de que profesionales asistenciales se involucren en investigación²:

- El impacto primario, directamente relacionado con la investigación, que incluye la generación y diseminación de conocimiento;
- La influencia que la investigación en sí o bien sus resultados puede tener en la política sanitaria;
- El impacto directo en los sistemas de salud, relacionado con la reducción de la morbi-mortalidad, la mejoría de los procedimientos asistenciales y la percepción de la atención sanitaria por parte de los pacientes;
- El impacto a nivel de la sociedad; y
- El impacto económico.

La Comisión Europea considera que la investigación es una inversión clave que contribuye al incremento del conocimiento, al desarrollo de habilidades individuales y a la construcción de infraestructura. Estos elementos son fundamentales para de-

sarrollar la capacidad de liderar y adaptarse a los desafíos que plantea el mundo cambiante en el que vivimos. Este impacto no es únicamente sobre el contexto. Por ejemplo, sirve para contribuir al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. El conocimiento generado en el marco de una investigación específica puede no solo mejorar el rendimiento o proporcionar alternativas para un diagnóstico o tratamiento más eficaz, sino también ofrecer soluciones para otras dolencias. Este principio se aplica tanto a los resultados positivos como a los supuestos fracasos. Esfuerzos que parecían en vano en el desarrollo de una vacuna contra el VIH permitieron el desarrollo de las vacunas contra el virus pandémico SARS-CoV-2. Con la posibilidad de publicación y difusión del conocimiento vía *open access*, además, se asegura que otros puedan no solo acceder, si no reutilizar todo el conocimiento generado y puedan construir sobre él, contribuyendo a un bien común.

Por otro lado, el impacto de la investigación sobre las instituciones no solo radica en la construcción y dotación de infraestructura y equipamiento, sino también en la implementación de nuevas técnicas y elementos de innovación. El desarrollo e implementación del conocimiento generado permite a los individuos y a las instituciones a las que pertenecen estar mejor preparados para enfrentar retos presentes y futuros. Además, la generación de patentes, la creación de empresas *spin-off* y la obtención de licencias, así como la visibilidad que los resultados de la investigación, incluyendo artículos y documentos en los medios de comunicación, otorgan a la institución, le brindan –al menos potencialmente– nuevas oportunidades de financiación adicional. Esta financiación puede ser clave para la creación o consolidación de líneas de investigación que, de manera directa o indirecta, contribuyen al desarrollo económico de los países.

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

Aunque se reconozca la importancia de la investigación, podría argumentarse que estudiar enfermedades desatendidas en nuestro entorno es una pérdida de tiempo y recursos, los cuales podrían destinarse a abordar patologías más prevalentes y con graves consecuencias para nuestras sociedades, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Sin embargo, la inversión en la investigación de enfermedades infecciosas como la malaria, la tuberculosis (TB) y las enfermedades tropicales también tiene un impacto positivo en Europa, como explicaremos a continuación.

Se denominan enfermedades desatendidas aquellas que están prácticamente ausentes de la agenda de salud global, cuentan con recursos limitados y son ignoradas por las agencias financiadoras en comparación con otras enfermedades más prevalentes, especialmente las no transmisibles. Investigar estas dolencias contribuye a la justicia social, con el objetivo ético de evitar la discriminación entre pacientes de primera y segunda clase en función de su país de origen o nivel socioeconómico. Las enfermedades infecciosas, y en particular las desatendidas, tienen una mayor incidencia en los países en desarrollo³ y, además, algunas enfermedades como la TB, afectan sobre todo a países más pobres, y a las áreas más pobres de los países ricos, afectando desproporcionadamente a personas de áreas socioeconómicamente deprimidas⁴.

Para comenzar, es fundamental reconocer que la población es diversa no solo en términos de género y edad, sino también en muchos otros aspectos. Aunque centrarse en el estudio de grupos de personas con características homogéneas puede facilitar la solidez de los resultados y la extracción de conclusiones, también limita la reproducibilidad de los hallazgos en otros contextos, afectando su aplicabilidad universal. El riesgo de asumir la eficacia de un fármaco probado únicamente en una población específica (por ejemplo, en personas de origen caucásico) es que se presuma su efectividad en todas las poblaciones, lo cual se ha demostrado que no siempre es el caso⁵. Además, es crucial reconocer que las enfermedades pueden afectar de manera diferente a diversas subpoblaciones debido a factores genéticos, culturales, de hábitos o de calidad de vida. Por ello, es esencial tener en cuenta estas diferencias al planificar cualquier investigación clínica, asegurando un equilibrio adecuado en la composición de los grupos de estudio⁶.

De manera similar, debido a la complejidad inherente a los individuos, la tendencia en la investigación es centrarse en el estudio de una sola enfermedad, con un enfoque cada vez más especializado. Sin embargo, la práctica médica nos recuerda que las personas pueden, y con frecuencia lo hacen, padecer múltiples enfermedades simultáneamente, una realidad que a menudo se pasa por alto, especialmente en contextos de hiperespecialización. Una persona puede ser diabética y cardiópata, o tener cáncer y bronquitis crónica. Por lo tanto, limitarse a un abordaje concreto en lugar de adoptar uno holístico empobrece nuestra comprensión y capacidad de tratamiento.

Además, tenemos el deber de investigar estas enfermedades porque, aunque creamos que no es necesario porque no nos afectan, todos estamos en riesgo. En Europa, sin ir más lejos, y debido a la emergencia climática, los patrones de incidencia de las enfermedades tropicales negligidas pueden cambiar rápidamente, con la aparición o reaparición de varias de ellas. Esto es especialmente cierto para las enfermedades transmitidas por vectores o con huésped intermedio, como el paludismo, la leishmaniasis, el dengue, el Zika o el virus del Nilo Occidental⁷. Por lo tanto, es crucial tener en cuenta estas consideraciones al realizar investigaciones y al diseñar intervenciones de salud pública. El sur de Europa es particularmente vulnerable en este contexto. Aunque la Comisión Europea lleva a cabo una vigilancia activa, se requieren más recursos y una investigación adicional para prepararnos ante posibles emergencias sanitarias para las cuales actualmente no estamos suficientemente preparados (en este sentido, los modelos *in silico* pueden ser de gran utilidad). Además, la inseguridad alimentaria derivada de la emergencia climática probablemente provocará todavía más desigualdades socioeconómicas y situaciones de malnutrición, lo que, como sabemos, puede favorecer el aumento de enfermedades como la TB.

Pero no es solamente la crisis climática la que nos pone en riesgo. Al vivir en un mundo globalizado, el incremento de las redes y el abaratamiento de los medios de transporte ha permitido una permeabilidad que favorece el intercambio de personas, lo que contribuye a la propagación de enfermedades infecciosas⁸. Al mismo tiempo, situaciones de emergencia como las guerras (la guerra en Rusia y Ucrania es un ejemplo reciente) alimentan la migración masiva de personas en busca de una vida mejor. Aunque la incidencia de la TB en la Unión Europea y en la región económica europea es baja⁴, en países de Europa del este, África subsahariana y Asia sigue siendo muy alta, y en algunos casos con un porcentaje preocupante de casos debidos a cepas multirresistentes⁴. La región Europea recibe aproximativamente un 36% de toda la población migrante internacional. En general se trata personas sanas y aunque pueden favorecer la entrada de enfermedades tropicales y parasitarias, existe poco riesgo de que transmitan infecciones a la población local. Sin embargo, aun ser en general personas sanas, las personas migrantes tienen más riesgo de enfermar durante sus migraciones o en los países que los reciben, debido a que a menudo se ven envueltos en situaciones de desventaja socioeconómica, de discriminación y pobre acceso a los sistemas de atención sanitaria⁹. Esto favorece que, viniendo de países con incidencias altas de infección por TB o por HIV, puedan acabar desarrollando estas enfermedades una vez en el país de recibida, cuyos sistemas nacionales de salud tienen que estar preparados para diagnosticar y tratar eficientemente. La investigación y formación continuada de los profesionales es imprescindible para conseguir esto. Involucrar al personal sanitario en la elaboración de artículos científicos y tesis doctorales basadas en el estudio de enfermedades desatendidas es una buena iniciativa que contribuye a ello.

Finalmente, en lo que respecta al desarrollo profesional, la realización de una tesis tiene un impacto que va más allá de la producción de artículos científicos. A menudo, está vinculada a un contrato laboral o a oportunidades de movilidad, lo que conlleva estancias en otros centros y, en consecuencia, la posibilidad de establecer colaboraciones y participar en redes académicas. Además, completar una tesis contribuye al prestigio del investigador, abriendo puertas a futuras promociones o nuevas oportunidades laborales, como el acceso a una plaza o un cargo. No obstante, es importante destacar que representa una inversión personal altamente demandante.

En este contexto, los premios otorgados por la FulTB desde 2021 a las mejores tesis sobre infecciones por micobacterias constituyen tanto un reconocimiento al trabajo de alta calidad como un incentivo para la continuidad de la investigación en este campo. Hasta la fecha, 12 investigadores han sido distinguidos con estos galardones (ver en www.uitb.cat/ganadores-de-las-jornadas-del-dia-mundial-de-la-tuberculosis/), cuya quinta edición se celebrará este año. Esta iniciativa tiene como objetivo reconocer e impulsar la excelencia en la investigación sobre la TB, y desde esta editorial confiamos en que continúe celebrándose durante muchos años más.

Bibliografía

1. Hanney S, Boaz A, Jones T, Soper B. Engagement in research: an innovative three-stage review of the benefits for health-care performance. *Health Services and Delivery Research*. 2013;1(8).
2. Cruz Rivera S, Kyte DG, Aiyegbusi OL, Keeley TJ, Calvert MJ. Assessing the impact of healthcare research: A systematic review of methodological frameworks. Clarke M, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Aug 9 [cited 2024 May 30];14(8):e1002370. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002370>
3. World Health Organization. *Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030* [Internet]. 2020. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023* [Internet]. 2023. Available from: <https://iris.who.int/>.
5. Muthiah MD, Zheng H, Chew NWS, Xiao J, Lim LG, Tan HC, *et al*. Outcomes of a multi-ethnic Asian population on combined treatment with clopidogrel and omeprazole in 12,440 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3).
6. Smith CAS, Barnett E. Diabetes-related mortality among Mexican Americans, Puerto Ricans, and Cuban Americans in the United States. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*. 2005;18(6).
7. Tidman R, Abela-Ridder B, De Castañeda RR. The impact of climate change on neglected tropical diseases: A systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115.
8. Brattig N, Bergquist R, Vienneau D, Zhou XN. Geography and health: role of human translocation and access to care. *Infectious Diseases of Poverty*. *BioMed Central Ltd*; 2024:13.
9. World Health Organization. *The health of refugees and migrants in the WHO European Region* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 30]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/the-health-of-refugees-and-migrants-in-the-who-european-region#:~:text=Infections%20with%20hepatitis%20B%20virus,Member%20States%20of%20the%20Region>

Vigilancia epidemiológica de la lepra en Casanare (Colombia), 2012-2022

Sofía Riveros-Sandoval¹, Oneida Castañeda-Porras²

¹Enfermera. Especialista en Epidemiología. Secretaría de Salud de Casanare. Colombia.

²Psicóloga. Epidemióloga de Campo (FEPT). Magíster en Salud Pública. Secretaría de Salud de Casanare. Colombia.

Resumen

Introducción: La lepra, enfermedad ancestral causada por la bacteria *Mycobacterium leprae*, es curable. El departamento de Casanare, en la Orinoquía colombiana, realiza la vigilancia del evento en consonancia con los lineamientos nacionales.

Objetivo: describir el comportamiento epidemiológico de los casos de lepra notificados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) entre 2012 y 2022.

Material y método: Estudio descriptivo, retrospectivo de la base de datos generada por el Sivigila. Variables de estudio: características sociodemográficas, tipo de ingreso, clasificación inicial, configuración del caso, grado de discapacidad (GD) y reacción leprótica; se calculó la tasa media anual de detección/100.000 habitantes y se hizo análisis tiempo-lugar-persona.

Resultados: Los casos totales fueron 43, 26 de los cuales (60,3%) fueron urbanos, 22 (51,2%) de Yopal, edad promedio 51,6 (DE15,3; rango = 22-81); 33 (76,7%) hombres, 33 (76,7%) confirmados por laboratorio, todos vivos. 33 (76,7%) nuevos, 6 (13,9%) recidiva y 4 (9,3%) retratamiento. 11 (25,6%) fueron paucibacilares y 32 (74,4%) multibacilares. El diagnóstico se realizó en 39 (90,7%) por baciloscopia, 12 (27,9%) fueron GD-1 y 8 (18,6%) GD-2. La reacción leprótica se encontró en 6 (14,0%) tipo uno, 5 (11,6%) tipo 2 y 32 (74,4%) ninguno. La tasa media anual de detección fue 0,95/100.000 habitantes sin que se observara una tendencia decreciente.

Conclusiones: Aún se detectan casos nuevos, recidivas y retratamientos de lepra. Se recomienda fortalecer acciones de información, educación, comunicaciones orientadas al reconocimiento oportuno de posibles sintomáticos de piel o del sistema nervioso periférico, el acceso a rehabilitación y la consulta oportuna de los casos sospechosos.

Palabras clave:

Lepra. Enfermedad de Hansen.
Lepra Multibacilar.
Lepra Paucibacilar. Vigilancia epidemiológica. Colombia.

Epidemiological surveillance of Leprosy, Casanare (Colombia), 2012-2022

Summary

Introduction: Leprosy, an ancient disease caused by the bacteria *Mycobacterium leprae*, is curable. The department of Casanare, in the Colombian Orinoquia, carries out surveillance of the event in accordance with national guidelines.

Objective: to describe the epidemiological behavior of leprosy cases reported to the Public Health Surveillance System (Sivigila) between 2012 and 2022.

Material and method: Descriptive, retrospective study of the database generated by Sivigila. Studied variables were sociodemographic characteristics, type of admission, initial classification, case configuration, degree of disability (GD) and leprotic reaction. Detection rate per 100,000 inhabitants was estimated; descriptive analysis time-place-person.

Results: A total of 43 cases were detected, 26 (60.3%) were urban, 22 (51.2%) from Yopal, average age 51.6 (SD15.3; r = 22-81); 33 (76.7%) men, 33 (76.7%) laboratory confirmed, all alive. 33 (76.7%) new, 6 (13.9%) recurrence and 4 (9.3%) retreatments; clinical classification of the case, 11 (25.6%) paucibacillary and 32 (74.4%) multibacillary; 39 (90.7%) smear, 18 (41.9%) biopsy; 12 (27.9%) GD-1 and 8 (18.6%) GD-2; leprotic reaction, 6 (14.0%) type one, 5 (11.6%) type 2 and 32 (74.4%) none. The average annual detection rate was 0.95/100,000 inhabitants, with no decreasing trend.

Conclusions: New cases, recurrences and retreatments of leprosy are still detected. It is recommended to strengthen information/education/communication actions aimed particularly at patients/cohabitants in the timely recognition of possible skin or peripheral nervous system symptoms, access to rehabilitation and timely consultation of suspected cases.

Key words:

Leprosy. Hansen's Disease.
Multibacillary Leprosy.
Paucibacillary Leprosy.
Epidemiological Surveillance.
Colombia.

Correspondencia: Sofía Riveros Sandoval
E-mail: sofriveros18@hotmail.com

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la lepra es una enfermedad ancestral, aún presente en más de 20 países del mundo, transmitida a través de las gotículas expulsadas por boca y nariz, tras el contacto estrecho y prolongado durante meses con una persona afectada sin tratamiento; la enfermedad afecta principalmente a la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos¹⁻³. Causada por *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis* denominados juntos complejo *M. leprae*^{4,5}, también conocida como bacilo de Hansen, un bacilo ácido-alcohol resistente con forma de curva, es una de las enfermedades infecciosas más antiguas, reconocida desde las civilizaciones de Egipto, India y China, y descrita en textos bíblicos. Aunque el principal hospedador y reservorio natural de la infección por *M. leprae* es el hombre, la infección se ha detectado en varias especies de primates y roedores, siendo los armadillos la única fuente confirmada diferente a los seres humanos^{6,7}. El período de incubación se extiende de 9 meses a 10 años; el promedio es probablemente 4 años para la lepra tuberculoides y 8 años para la lepra lepromatosa⁸.

La lepra es una enfermedad curable y la discapacidad que produce puede evitarse cuando la infección se diagnostica y trata adecuadamente en sus primeras fases. Las reacciones que se presentan durante la enfermedad pueden tener secuelas progresivas y permanentes, entre ellas, deformidades y mutilaciones, la disminución de la movilidad de las extremidades e incluso ceguera, en aquellos pacientes no tratados^{1,9}.

Según estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la lepra ha sido eliminada como problema nacional de salud pública en 34 de los 35 países del continente americano excepto Brasil, con el compromiso político de lograr, en un futuro cercano, la eliminación de la lepra, logro que se ha sostenido durante 14 años consecutivos, con una disminución progresiva de los casos nuevos de lepra, de 56.662 en 2004 a 33.789 en 2014 y con una reducción de la prevalencia de la enfermedad del 45%⁹.

Entre 2011-2020, Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, México, Paraguay, República Dominicana y Venezuela reportaron 301.312 casos de lepra, pero, Brasil fue el único con una prevalencia mayor a 1/10.000 habitantes y representó 94% de casos durante el período evaluado¹⁰. La tasa de detección de casos, según la OMS, fue de 2,9/100.000, con una base de 173.358 casos en 2016¹. Para 2022, la tasa de detección fue 2,2/100.000 con una base de 174.087 casos, con un incremento de 23,8% respecto a 2021, el 12,3% (21.398/174.087) reportados por la región de las Américas¹¹.

En Colombia, en 2010, la tasa de incidencia fue de 0,5, con una disminución del 28% respecto a 2009 (tasa 0,7/100.000 habitantes)¹²; entre 2011 y 2016 las tasas de incidencia fueron 0,76¹³, 0,78, 0,92, 0,78¹⁴, 0,74¹⁵, 0,63¹⁶, respectivamente. En el primer semestre de 2017 fue 0,48 casos. Para el departamento de Casanare, en la región de la Orinoquía colombiana, la tasa de

detección de casos nuevos de la enfermedad entre 2012 y 2014 fue de 1,43/100.000 habitantes, con una prevalencia en este periodo de 0,14/10.000 habitantes¹⁴.

Con este contexto, el objetivo del estudio fue describir el comportamiento epidemiológico de los casos de lepra notificados al departamento de Casanare durante 11 años.

Material y método

Estudio descriptivo, retrospectivo a partir de la notificación de casos al sistema de vigilancia en salud pública (Sivigila) por las Unidades Notificadoras Municipales (UNM) de Casanare durante el período 2012-2022.

Las variables de estudio fueron aquellas consignadas en la ficha de notificación del evento: características sociodemográficas -municipio, área de procedencia, sexo, edad, tipo de seguridad social y pertenencia étnica; de notificación: tipo de caso, hospitalización, condición final; y; específicas, tipo de ingreso: nuevo, recidiva y retratamiento después de la pérdida al seguimiento; clasificación inicial del caso, *paucibacilar* (hasta 5 lesiones, no más de un tronco nervioso comprometido) y multibacilar (más de 5 lesiones, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva); número de lesiones identificadas al examen clínico inicial; configuración del caso: datos de laboratorio: baciloscopia y biopsia; resultado de la histopatología: indeterminada, tuberculoides, dimorfa, lepromatosa, neural; máximo grado de discapacidad evaluado: grado cero -ningún problema con los ojos, manos, ni pies-, grado uno -sensibilidad corneana disminuida o ausente, anestesia en manos y pies- y grado dos; y, reacción leprótica: tipo uno, tipo dos y ninguna

Las variables a estudio fueron analizadas en tiempo, lugar y persona mediante el uso de estadística descriptiva con el programa estadístico Epi-Info 7.2.5.0[®]. Se analizaron las tasas anuales de detección de casos nuevos de lepra por 100.000 habitantes. Los datos de población se obtuvieron de las proyecciones de población del Departamento Nacional de Estadística (DANE) que toma como base los resultados ajustados de población del Censo 2005 y la conciliación censal 1985-2005.

Consideraciones éticas

El estudio se clasifica como investigación sin riesgo, según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud¹⁷, en cumplimiento de las actividades y obligaciones contempladas para la vigilancia epidemiológica en el Decreto 3518 de 2006 y el Decreto único reglamentario del sector salud 780 de 2016^{18,19}.

Resultados

Durante el período de estudio, el 52,6% (10/19) de los municipios del departamento notificaron 43 casos de lepra, distribuidos

por año de estudio en 4 (9,3%) en 2012, 4 (9,3%) en 2013, 5 (11,6%) en 2014, 6 (13,9%) en 2015, 2 (4,6%) en 2016, 7 (16,2%) en 2017, 2 (4,6%) en 2018, 3 (6,9%) en 2019, uno (2,3%) en 2020, 4 (9,3%) en 2021 y 2 (4,6%) en 2022 (Tabla 1); 26 (60,3%) residentes en el área urbana y 17 (39,5%) en el área rural, de los cuales, 5 (29,5%) en centro poblado y 12 (60,5%) en rural disperso.

La edad promedio fue 51,6 (DS 15,3), mediana y moda 58, valor mínimo 22 y máximo 81 años; 10 (23,3%) del sexo femenino, edad promedio 40,8 (DS 14,9), mediana 35,5, moda 23, valor mínimo 23 y máximo 62; y, 33 (76,7%) fueron sexo masculino, edad promedio 54,9 (DS 13,9), mediana 59, moda 36, valor mínimo 22 y máximo 81. Según el tipo de seguridad social, 11 (25,6%) fueron

Tabla 1. Distribución de los casos detectados de lepra según clasificación inicial del tipo de ingreso del caso por municipio y año en Casanare (Colombia), 2012-2022.

Municipio	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total	%
Nuevo													
Aguazul	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3	9,1
Hato Corozal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3,0
Maní	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6,1
Monterrey	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3,0
Nunchía	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,0
Paz de Ariporo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3,0
Pore	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	6,1
Tauramena	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6,1
Trinidad	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6,1
Villanueva	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	9,1
Yopal	3	2	1	2	0	3	0	2	0	1	1	15	45,5
Total	3	3	6	4	0	7	2	4	0	2	2	33	100,0
Recidiva													
Aguazul	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	16,7
Tauramena	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7
Yopal	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4	66,7
Total	1	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	6	100,0
Retratamiento													
Trinidad	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	25,0
Yopal	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	3	75,0
Total	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0	4	100,0
Total													
Aguazul	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	4	9,3
Hato Corozal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2,3
Maní	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4,7
Monterrey	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3
Nunchía	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3
Paz de Ariporo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2,3
Pore	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2,3
Tauramena	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	7,0
Trinidad	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3	7,0
Villanueva	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	4	9,3
Yopal	4	3	1	2	1	3	1	3	1	2	1	22	51,2
Total	4	4	7	5	2	7	2	6	1	3	2	43	100,0

de tipo contributivo, 30 (69,8%) subsidiado, uno (2,3%) especial y no asegurado respectivamente. No hubo información respecto a la pertenencia étnica. Según la clasificación inicial del caso, 33 (76,7%) fueron confirmados por laboratorio y 10 (23,3%) por clínica, 3 (7,0%) hospitalizados y todos con condición final vivo.

Según la clasificación del tipo ingreso, 33 (76,7%) fueron nuevos, 6 (13,9%) recidiva y 4 (9,3%) retratamiento; y, según la

clasificación clínica, 11 (25,6%) fueron paucibacilares y 32 (74,4%) multibacilares; el promedio de casos durante el período 2012-2022 fue 3,9 casos, de los cuales, 3,7 nuevos, 1,2 recidivas y 1,3 retratamiento, con una tasa media anual de detección de 0,95 por 100.00 habitantes; para casos nuevos de 0,89, para recidivas de 0,29 y para retratamiento de 0,32 (Tabla 2). En la Tabla 3 se presenta la descripción de las variables de configuración del

Tabla 2. Tasa de detección de lepra por 100.000 habitantes según clasificación del tipo de ingreso del caso y clasificación clínica por año en Casanare (Colombia), 2012-2022.

Población-DANE	Años	Nuevo	Tasa	Recidiva	Tasa	Retrata- miento	Tasa	Total	Tasa
Paucibacilar									
375.872	2012	2	0,53		-		-	2	0,53
389.511	2014	3	0,77		-		-	3	0,77
396.320	2015	1	0,25	1	0,25		-	2	0,50
411.255	2017	1	0,24		-		-	1	0,24
428.563	2019		-	1	0,23		-	1	0,23
439.238	2021		-	1	0,23		-	1	0,23
442.068	2022	1	0,23		-		-	1	0,23
411.832	Total	1,6	0,39	1,0	0,24	0,0	-	1,4	0,33
Multibacilar									
375.872	2012	1	0,27	1	0,27		-	2	0,53
382.735	2013	3	0,78	1	0,26		-	4	1,05
389.511	2014	3	0,77		-		-	3	0,77
396.320	2015	3	0,76		-		-	3	0,76
403.554	2016		-		-	2	0,50	2	0,50
411.255	2017	6	1,46		-		-	6	1,46
420.504	2018	2	0,48		-	1	0,24	3	0,71
428.563	2019	4	0,93	1	0,23		-	5	1,17
435.195	2020		-		-	1	0,23	1	0,23
439.238	2021	2	0,46		-		-	2	0,46
442.068	2022	1	0,23		-		-	1	0,23
411.347	Total	2,8	0,68	1,0	0,24	1,3	0,32	2,9	0,71
Total									
375.872	2012	3	0,80	1	0,27		-	4	1,06
382.735	2013	3	0,78	1	0,26		-	4	1,05
389.511	2014	6	1,54		-		-	6	1,54
396.320	2015	4	1,01	1	0,25		-	5	1,26
403.554	2016		-		-	2	0,50	2	0,50
411.255	2017	7	1,70		-		-	7	1,70
420.504	2018	2	0,48		-	1	0,24	3	0,71
428.563	2019	4	0,93	2	0,47		-	6	1,40
435.195	2020		-		-	1	0,23	1	0,23
439.238	2021	2	0,46	1	0,23		-	3	0,68
442.068	2022	2	0,45		-		-	2	0,45
411.347	Total	3,7	0,89	1,2	0,29	1,3	0,32	3,9	0,95

Tabla 3. Características de los casos de lepra detectados en Casanare (Colombia), 2012-2022.

Variable		Multibacilar	%	Paucibacilar	%	Total	%
Laboratorio							
Baciloscopia	Sí	29	90,6	10	90,9	39	90,7
	No	3	9,4	1	9,1	4	9,3
Biopsia	Sí	10	31,3	8	72,7	18	41,9
	No	22	68,7	3	27,3	25	58,1
Resultado de histopatología							
Lepromatosa		7	70,0	0	0,0	7	38,9
Tuberculoide		1	10,0	5	62,5	6	33,3
Indeterminada		1	10,0	3	37,5	4	22,2
Dimorfa (<i>borderline</i>)		1	10,0	0	0,0	1	5,6
Máximo grado de discapacidad evaluado							
Grado Cero		17	53,1	6	54,5	23	53,5
Grado Uno		9	28,1	3	27,3	12	27,9
Grado dos		6	18,8	2	18,2	8	18,6
Presenta reacción leprótica							
Tipo Uno		5	15,6	1	9,1	6	14,0
Tipo Dos		4	12,5	1	9,1	5	11,6
Ninguno		23	71,9	9	81,8	32	74,4

caso: laboratorio, resultado de histopatología, máximo grado de discapacidad evaluado y si presenta reacción.

Según el grupo edad/curso de vida, 3 (7,0%) correspondieron al grupo de 19 a 26 años, 23 (53,5%) de 27 a 59 años y 17 (39,5%) de 60 y más años, cuya distribución según el tipo de ingreso y la clasificación clínica se presenta en la Figura 1. La curva epidémica por semana epidemiológica para cada año a estudio se presenta en la Figura 2.

Discusión

Del total de casos notificados la mayor proporción se concentró en 2017, en pacientes procedentes de Yopal (capital del departamento con la mayor densidad de población), en residentes en el área urbana de los municipios y del sexo masculino, situación similar a la del país^{20,21}. No dejó de llamar la atención que, entre quienes residen en el área rural, la mayoría se ubica

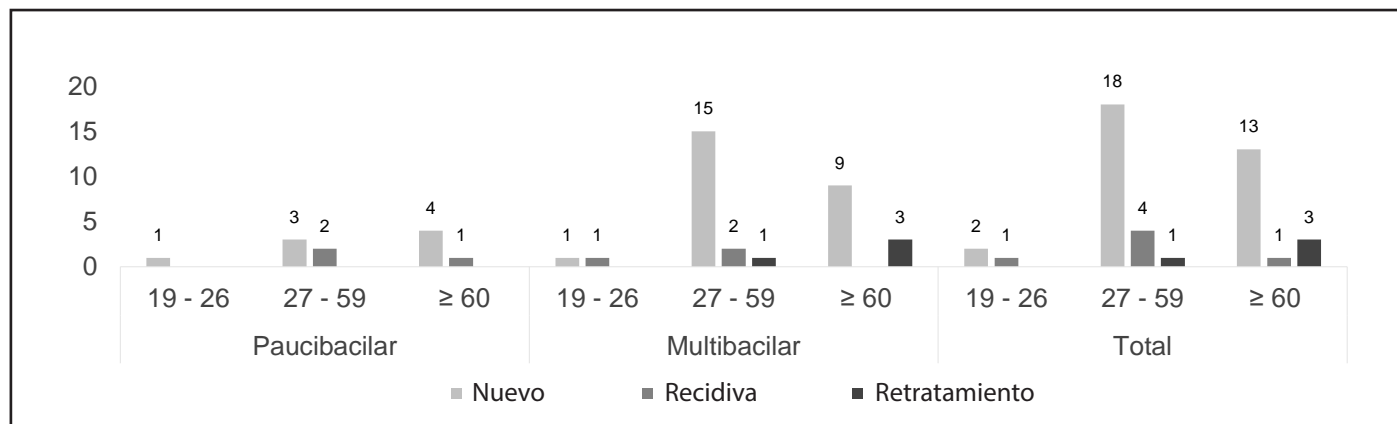
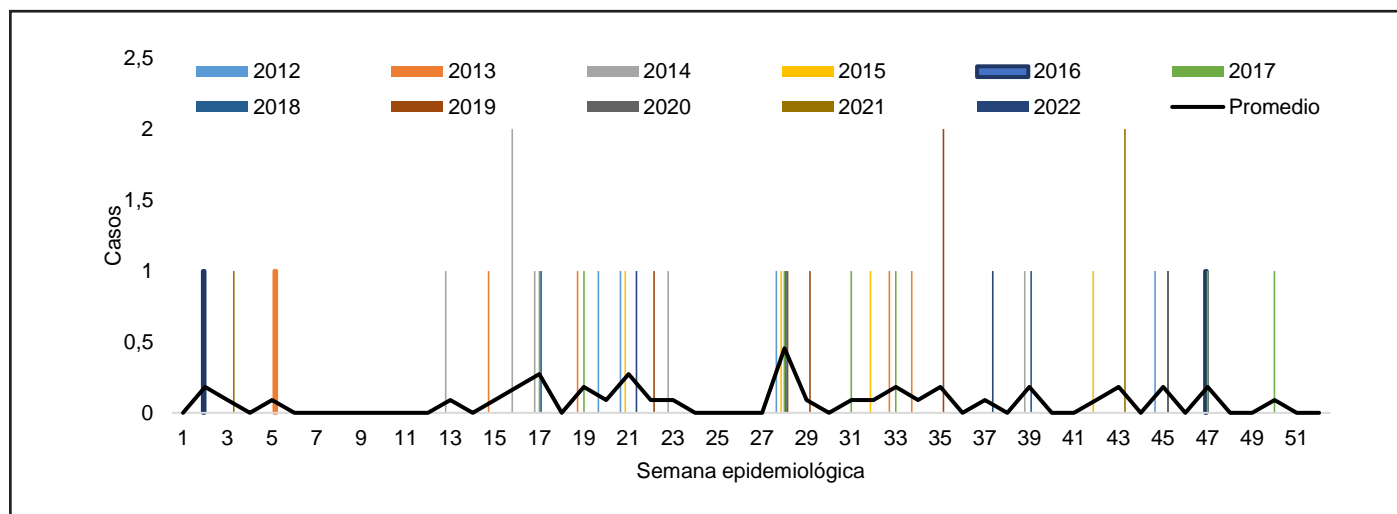
Figura 1. Distribución de los casos de lepra detectados en Casanare (Colombia) según el tipo de ingreso del caso y clasificación clínica por grupo etario, 2012-2022.

Figura 2. Curva epidémica de los casos detectados de lepra en Casanare (Colombia), 2012-2022.



en el área rural dispersa. De acuerdo con la edad, tanto hombres como mujeres, la mayoría son adultos, con valores extremos de 22 y 81 años, similar a lo reportado para Costa Rica²², que indican como la enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad.

Según el tipo de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), la mayoría se encuentra en el régimen subsidiado, es decir, personas sin capacidad de pago para asumir el valor total de la cotización que les permite la afiliación al régimen contributivo, población clasificada como pobre o vulnerable de acuerdo con el sistema de identificación de potenciales beneficiarios de programas sociales (Sisbén), quienes reciben subsidio pleno y no deben contribuir, según los establece al artículo 242 de la Ley 1955 de 2019²³. Una mínima proporción fueron hospitalizados y todos con condición final vivo.

La confirmación por laboratorio como complemento al examen clínico mediante el examen basiloscópico, contribuye al diagnóstico, clasificación y elección del esquema terapéutico²⁴; y la correcta clasificación de los pacientes diagnosticados en grupos multibacilares y paucibacilares, lo cual, no solo determina la duración del tratamiento, sino que disminuye el riesgo de recaída debido al tratamiento insuficiente si un paciente multibacilar se clasifica como que tiene enfermedad paucibacilar, situación que prolonga el tiempo en el que un paciente está infectado²⁵. Es así como, en cuanto a la clasificación inicial del caso, coincidente con lo reportado para el país^{26,27}, la mayor proporción de pacientes diagnosticados como casos nuevos, fue confirmado por laboratorio, la mayoría por baciloscopia y a menos de la mitad se les tomó biopsia de sus lesiones cutáneas, con la clasificación clínica multibacilar lepromatosa, similar a lo reportado para el Valle del Cauca²⁰ y en la provincia de Jiangsu-China en el período 2005-2020²⁸. Es decir, con más de 5 lesiones cutáneas, con afectación nerviosa (neuritis pura o cualquier número de lesiones cutáneas

y neuritis) o con presencia de bacilos en un frotis por raspado de incisión cutánea²⁴, lo que evidencia el diagnóstico tardío, al considerar que los pacientes acuden tardíamente a la consulta al no existir percepción de riesgo²⁹. En la forma tuberculoide se concentra en la clasificación paucibacilar indeterminada.

Los pacientes que reciben esquema completo de poliquimioterapia, egresan por mejoría o curación clínica y pueden regresar con signos clínicos de lepra activa (presentan nuevas manchas, placas o nódulos cutáneos o una nueva lesión nerviosa como recidiva o retratamiento, es decir, después de la pérdida al seguimiento^{30,31}, en el estudio se evidencia que casi la cuarta parte fueron pacientes tratados previamente, la mayoría ingresados como recidiva con la posibilidad de ser resistente a medicamentos como la dapsona o a la rifampicina³².

Respecto al grado de discapacidad, un poco más de la mitad se clasifican con grado cero, sin problemas en los ojos, manos y pies; seguido por el grado uno, con sensibilidad corneana disminuida o ausente, anestesia en manos y pies; y, por el grado dos, que corresponde a las discapacidades graves indicando detección tardía o manejo inadecuado, inferior a lo reportado para el departamento del Valle del Cauca-Colombia entre 2010-2016 de 59,6% con algún grado de discapacidad, pero superior para el grado de discapacidad dos de 8,6% en Valle del Cauca y de 6,9% en Guantánamo-Cuba entre 2015-2019^{20,33}.

La reacción leprótica es clasificada en dos tipos: *tipo I*, en la cual, clínicamente se evidencia la exacerbación de las lesiones establecidas o generación de nuevas, acompañadas de neuritis y empeoramiento clínico; y *tipo II*, caracterizada por el empeoramiento de las lesiones establecidas acompañadas de nódulos inflamatorios difusos denominados eritemas nudosos³¹, un poco menos de la cuarta parte presentaron algún tipo de reacción, con una proporción similar para los dos tipos de reacción.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno cura la enfermedad, por tanto, la detección temprana de la enfermedad permite determinar la tendencia secular y evaluar la efectividad de las acciones de detección, control y vigilancia de la misma, es así como, al evaluar la tasa de detección promedio durante el período a estudio de 0,95/100.000 habitantes, superior a la del país de 0,60/100.000 para el mismo período³⁴, el departamento de Casanare está en el límite de la meta establecida para Colombia de menos de un caso por cada 100.000 habitantes²⁴.

Durante el período a estudio, la distribución de los casos notificados por semana epidemiológica (SE) en la curva epidémica evidencia que entre las semanas 5 a 12 y 24 a 27 no se notificaron casos, situación que podría atribuirse al proceso de contratación en las entidades públicas; y, que en las semanas 16 de 2014, 35 de 2019 y 43 de 2021 se notificaron dos casos, mientras que en las otras semanas ingresó únicamente un caso.

En la actualidad, la discriminación en la vida de las personas con lepra, quienes viven en una situación de vulnerabilidad, las discapacidades producidas por la enfermedad, la funcionabilidad, la limitación de la actividad, las barreras de acceso al servicio de salud y el estigma de la “lepra” que continua presente en la imaginación de la población los convierten en inhabilitados^{20,35}, aspectos que no fueron abordados en este estudio, debido a que la fuente de información fue la ficha de notificación al Sivigila. A este respecto, en Colombia se hace seguimiento desde el programa de enfermedad de Hansen al caso notificado y sus contactos quienes son valorados durante la investigación epidemiológica de campo; se da educación en la prevención de discapacidades al paciente, familia, empleadores y comunidad, recomendaciones de cuidado en casa, la importancia del tratamiento y sus efectos secundarios, el uso de elementos de protección en caso de pérdida de sensibilidad, la hidratación y lubricación de la piel, la asistencia periódica a control médico y enfermería³⁶.

En conclusión, en el periodo de estudio, para el departamento de Casanare, la lepra sigue siendo un problema de salud. Ante la evidencia de casos con recidiva y de retratamiento después de la pérdida al seguimiento, es importante fortalecer las acciones de información, educación y comunicación orientadas a la comunidad en general y en particular a los pacientes y convivientes en el reconocimiento oportuno de posibles sintomáticos de piel o del sistema nervioso periférico, el acceso a rehabilitación y la consulta oportuna de los casos sospechosos; y, de acuerdo con lo reportado, se confirma la importancia de la vigilancia activa, el diagnóstico temprano y la planificación de acciones contra la enfermedad, con el propósito de disminuir o detener su transmisión¹⁰. Así como, la evaluación periódica de la calidad de vida de los pacientes con lepra, quienes pueden desarrollar problemas psicosociales debido a las discapacidades asociadas a la lepra³⁷.

Contribución de los autores

Concepción, diseño, revisión de literatura, análisis de resultados, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

Declaración de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Este estudio se realizó como producto de las actividades contempladas en los Contratos de prestación de servicios profesionales 3348 y 3346 de 2023 entre la Gobernación de Casanare y las autoras.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Lepra 2017 [Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/es/>].
2. Organización Mundial de la Salud. Lepra (mal de Hansen): Centro de prensa. Notas descriptivas; 2023 [Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>].
3. Organización Panamericana de la Salud. Lepra Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud. Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores. 2017 [Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=30&Itemid=40755&lang=es].
4. Benlamkadam S, Errahmany A, Raymond K, Chraa M, Kissani N. Hansen's Disease: A Practical Update on a Neglected Globally Significant Infection. *Cureus*. 2024;16(4).
5. Romero-Navarrete M, Arenas R, Han XY, Vega-Memije ME, Castillo-Solana AD. Leprosy Caused by *Mycobacterium lepromatosis*: Literature Review and Report of a Family in Acapulco, Mexico. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022;158(6):678-86.
6. Barba Evia JR. Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente. *Revista mexicana de patología clínica y medicina de laboratorio*. 2021;68(1):18-33.
7. Briceño-Mendez M, Montiel S, Gómez-Velasco A. El armado desarmado: el armadillo de nueve bandas. *Therya ixmana*. 2024;3(2):63-4.
8. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Lepra. PRO-R02.17. Versión 04. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2016. p. 31.
9. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas. Historia de éxitos e innovación para llegar a los más necesitados. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2016. p. 164.
10. Cáceres-Durán MÁ. Comportamiento epidemiológico de la lepra en varios países de América Latina, 2011-2020. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2023;46:e14.
11. Saunderson P. WHO Global Leprosy (Hansen's disease) update, 2022: New paradigm—control to elimination. *Leprosy review*. 2023;94(4):262-3.
12. Castillo Rico DM. Situación de la lepra, Sivigila, Colombia, Semanas 1-52 de 2010. Bogotá, D.C.: Instituto nacional de Salud; 2011. p. 18.
13. Castillo Rico DM. Situación de la lepra según Sivigila, Colombia, semana 1 a 52 de 2011-Cierre. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2012. p. 21.
14. Pérez S, Vargas Gómez D, Martínez Durán M. Situación epidemiológica de lepra, Colombia, 2012 a 2014. *Informe Quincenal Epidemiológico Nacional*. 2015;20(2):22-40.

15. Rodríguez Gutiérrez La. *Informe final del evento lepra, Colombia, 2016*. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2016. p. 17.
16. Fadul Pérez SE. *Informe de evento Lepra, Colombia, 2016*. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 16.
17. Ministerio de Salud. Resolución por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución 008430 de 1993 (octubre 4) 1993.
18. Ministerio de la Protección Social. Decreto por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones. Decreto 3518 de 2006 (octubre 09).
19. Ministerio de la Protección Social. Decreto por medio del cual se despide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y la Protección Social. Decreto 780 de 2016 (mayo 6).
20. Rivas-Mina AM, Chantré-Cusi A, Santa-Yepes J, Hoyos-Ocampo DM, Pacheco-López R, Ferro BE. Determinación de la persistencia y diagnóstico tardío de lepra en el Valle del Cauca de 2010 a 2016. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2021;39(3).
21. Arango Úsuga CA. *Endemia, discapacidad y olvido: lepra en Colombia 2007-2020*. Medellín: Universidad de Antioquia; 2023.
22. Rivera Chavarría A, Espinoza Aguirre A. Comportamiento epidemiológico de la lepra en Costa Rica, de 2012 al 2017. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica*. 2019;8(6):28-36.
23. El Congreso de Colombia. Ley por la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022. "Pacto por Colombia, pacto por la equidad". Ley 1995 de 2019 (mayo 25).
24. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Lepra Código 450. Versión 7. Bogotá, D.C.: INS; 2022. p. 28.
25. Kou-Huang C, Cheng-Yao L, Shih-Bin S, Kow-Tong C. Leprosy: a review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *Journal of Tropical Medicine*. 2022;2022(1):8652062.
26. Pérez Clavijo CL. *Informe de evento Lepra o enfermedad de Hansen 2021*. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2022.
27. Pérez Clavijo CL. *Informe de evento Lepra, enfermedad o mal de Hansen 2022*. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2023.
28. Xiang L, Guangjie J, Jing Y, Yunhui L, Pingmin W, Lianhua Z. Epidemiological characteristics of leprosy during the period 2005–2020: A retrospective study based on the Chinese surveillance system. *Frontiers in Public Health*. 2023;10:991828.
29. Tablada Robinet ME, Marrero Rodríguez H, López Pupo N, Mulén Tablada D, Pérez González O. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes timorenses con enfermedad de Hansen. *MEDISAN*. 2019;23:89-99.
30. Instituto Nacional de Salud. Ficha de notificación individual - Datos complementarios Lepra Código 450. Bogotá, D.C.: INS; 2024.
31. Instituto Nacional de Salud. Ficha de notificación individual - Datos complementarios Lepra Código 450. Bogotá, D.C.: INS; 2022.
32. Fuentes J, Jiménez J, Urueta G, Fadul S, Meléndez E, Guerrero MI, et al. Lepra en la isla colombiana de Providencia. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2020;40:26-31.
33. Rojas-Caraballo N, Álvarez-Borjas J, Lagos-Ordoñez KJ, Aroche-Domínguez ME, Laffita-Núñez M. Caracterización de la lepra en el municipio de Guantánamo en el periodo 2015-2019. *Revista Información Científica*. 2020;99(5):435-41.
34. Instituto Nacional de Salud. *Informe de evento Lepra Período epidemiológico XIII, Colombia, 2022*. Bogotá, D.C.: INS; 2022. p. 3.
35. Levantezi M, Eri Shimizu H, Garrafa V. Principio de la no discriminación y de la no estigmatización: reflexiones sobre la lepra. *Revista Bioética*. 2020;28:17-23.
36. Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS., Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de atención de la lepra. Guía 18. In: Editorial Seripto Ltda., editor. *Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública*. Bogotá, D.C.: Colección PARS; 2007. p. 1-52.
37. Gan T, Voo S. Quality of life of leprosy patients in Sabah. *The Medical Journal of Malaysia*. 2021;76(1):56-60.

Characterization and mapping of the scientific production indexed in Scopus (2013-2022) regarding tuberculosis in vulnerable populations

Cristina Torres-Pascual^{1,2}, Cristina Gordillo-Marroquín^{2,3,4}, Héctor Javier Sánchez-Pérez^{2,3,4}

¹Escola Universitària de la Salut i l'Esport. Universitat de Girona. España. ²Grupos de Investigación para América y África Latinas (GRAAL). ³El Colegio de La Frontera Sur (ECOSUR). Health Department. San Cristóbal de Las Casas. Chiapas. Mexico. ⁴Red Mexicana de Investigación en Tuberculosis y otras Micobacteriosis AC (REMEXTB).

Summary

Tuberculosis (TB) represents a serious public health issue, especially in populations with higher economic and social vulnerabilities. In this study, a characterization and bibliometric mapping of the scientific production between 2013 and 2022 regarding TB in vulnerable populations was performed, using Scopus (2013-2022) for the databases retrieval. Original articles and reviews published in any language and referring to TB in vulnerable populations were included. We analyzed production, authorship, collaborations, research topics and the most prolific journals. Metadata was analyzed with Bibliometrix/RStudio and VOSviewer tools. A total of 502 articles were retrieved. The author with more cited publications in 2022 was GB Migliori, from the Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS (80 citations). The Universidade de São Paulo (Brazil) was the institution with the highest number of works (18%). The United States led in scientific production and collaborations; the National Institutions of Health (USA) were the primary funding agency. The journal with the highest percentage of published articles, citations and h-index was the *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. Greater cooperation between countries, authors and institutions is essential, especially among those nations with the highest TB burden and low economic development.

Key words:

Tuberculosis. Bibliometrics. Scopus. Vulnerable populations. Poverty.

Caracterización y mapeo de la producción científica indexada en Scopus (2013-2022) sobre tuberculosis en poblaciones vulnerables

Resumen

La tuberculosis (TB) representa un grave problema de salud pública, especialmente en poblaciones con mayor vulnerabilidad económica y social. En este estudio se realizó una caracterización y mapeo bibliométrico de la producción científica entre 2013 y 2022 sobre TB en poblaciones vulnerables, utilizando Scopus (2013-2022) para la recuperación de bases de datos. Se incluyeron artículos originales y revisiones publicados en cualquier idioma referidos a la TB en poblaciones vulnerables. Se analizó la producción, la autoría, las colaboraciones, los temas de investigación y las revistas más prolíficas. Los metadatos fueron analizados con las herramientas Bibliometrix/RStudio y VOSviewer. El autor con más publicaciones citadas en 2022 fue GB Migliori, del Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS (80 citas). La Universidade de São Paulo (Brasil) fue la institución con el mayor número de trabajos (18%). Estados Unidos lideró la producción científica y las colaboraciones; los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos fueron el principal organismo financiador. La revista con mayor porcentaje de artículos publicados, citas e índice-h fue la *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. Se concluye que es esencial una mayor cooperación entre países, autores e instituciones, especialmente de las naciones con mayor carga de tuberculosis y bajo desarrollo económico.

Palabras clave:

Tuberculosis. Bibliometría. Scopus. Poblaciones vulnerables. Pobreza.

Correspondence: Héctor Javier Sánchez-Pérez. E-mail: hsanchez@ecosur.mx
Cristina Gordillo-Marroquín. E-mail: cmgordillo@ecosur.mx

Introduction

Tuberculosis

Tuberculosis (TB) continues to be one of the world's most important infectious diseases and a serious threat to public health. Worldwide, an estimated 10.6 million people (range, 9.9-11.4 million) fell ill with TB in 2022 – increasing the number of people affected by TB (PATB) compared to what was reported in previous years (10.3 million in 2021 and 10.0 million in 2020). This led to the death of about 1.3 million people (range, 1.18-1.43 million)¹.

The World Health Organization (WHO) estimates that, globally, nearly half a million excess deaths occurred because of TB between 2020 and 2022 (in comparison to trends observed in 2019), due to delays in TB diagnosis and treatment caused by disruptions related to the COVID-19 pandemic. In other words, COVID-19 further aggravated underlying inequalities in health-care for PATB, which has impacted with a reduction in access and delivery of health services, especially for the most vulnerable populations¹.

Vulnerable populations

About a quarter of the world's population is infected with TB (latent-TB, which is the asymptomatic and non-contagious form of TB), of which 5% to 10% will develop the disease at some point (active-TB, symptomatic and transmissible in its pulmonary form [PTB]), concentrating the highest rates of TB incidence and deaths in developing and low-income countries².

TB does not affect everyone equally; the risk of getting sick increases according to both the so-called social determinants of health (SDH), as well as certain individual characteristics that put people in a greater risk of developing the active form of TB, such as diabetes mellitus and HIV-AIDS (both conditions occurring with immunosuppression), malnutrition, alcoholism, tobacco use², poverty, legal status, and structural aspects such as education, gender, and ethnicity, among others³⁻⁶.

In this sense, TB has been considered a social disease, due to its correlation with poverty, even before the discovery of its etiological agent (*Mycobacterium tuberculosis*) in 1882, whereas the high incidence rates of TB occurred among the working classes or in the poorest families⁷.

From the SDH approach, populations that are considered vulnerable to TB can be defined as “people whose context leads to disadvantaged socioeconomic positions that put them at systematically higher risk for TB, with limited access to appropriate or high-quality TB care, thus with a higher likelihood of experiencing health inequalities, developing TB infection or progression to TB disease”⁸. In addition, these populations are usually living in situations or contexts of inequality, prejudice, marginalization, and barriers within their socioeconomic as well as cultural life⁵.

The WHO has emphasized the need for socioeconomic interventions to reduce barriers of access to TB care and address the

social determinants of TB⁹. Nevertheless, in addition to universal health coverage – to ensure that all PATB have access to care and treatment for TB (whether latent or active) – it is essential to develop multisectoral actions that address the aforementioned set of factors¹.

Hence, since most of the TB burden is sustained by specific vulnerable populations, having a deeper understanding of these groups will allow to boost research plans and approaches for these populations, to have better tools that allow to develop strategies and public policies that favor their care.

Bibliometrics

Bibliometric analysis is a tool used to assess the productivity and development of research works in a specific field, such as health sciences¹⁰. This tool focuses on the use of data obtained through publications of the area of study. The data is analyzed through quantitative and statistical research, in order to explore, summarize, visualize, and characterize a set of publications¹¹.

Background and objectives

The purpose of this study was to retrieve data from international publications regarding TB in vulnerable populations from 2013 to 2022 and to conduct the characterization and mapping of this scientific production. Although there are registers of bibliometric studies on TB research^{10,12,13}, these have not focused on vulnerable populations. Considering the high incidence and mortality rate of TB¹, due importance needs to be given to research in this type of populations⁴.

Bibliometric analysis is a tool that has proven useful for examining the results of globally published scientific works in order to generate knowledge and establish better research strategies and opportunities for project collaborations that can support new approaches and policies to fill research gaps. For this reason, bibliometric studies are one of the main tools used for science policy decision-making to evaluate research performance and guide the allocation of funding¹⁴.

Material and method

Study design

Retrospective descriptive study with a bibliometric approach.

Data source and research strategy

Data was obtained from the Scopus database, which was chosen because it is the largest academic database of citations and abstracts, with a larger number of active journals covering worldwide current and relevant research^{15,16}.

Data collection was conducted on October 20, 2023, and was restricted from January 1, 2013, to December 31, 2022. The

bibliographic search strategy was structured as follows: (TITLE-ABS-KEY ["health disparate minority vulnerable populations" OR "vulnerable populations" OR "vulnerable communities" OR "social determinants of health" OR "Vulnerable groups" OR "Social vulnerability" OR "Sensitive Population*" OR "Minority Population*"] AND TITLE-ABS-KEY [tuberculosis OR "mycobacterium tuberculosis"]).

Inclusion and exclusion criteria

Articles published in any language and those referring to TB in vulnerable populations (women, children, the elderly, people with another TB-associated disease such as diabetes, HIV or malnutrition, persons deprived of their liberty, migrants, refugees, people from developing countries and disadvantaged socioeconomic situations) were included. In data retrieval, publications were filtered to exclude summaries, conference papers, editorials, books, book chapters, and meeting abstracts.

Data tools and analysis

Initially, 1016 records were retrieved. After applying the exclusion criteria, 819 articles were obtained. Subsequently, 317 records were manually deleted because they did not correspond to the target field of study. When verifying the lack of duplication, the number of works included in the analysis was 502.

After obtaining the total sample for the study, fields were normalized for keywords, authors, affiliation institutions, and countries, e.g., Brasil – Brazil.

Data was downloaded in BibTex and CSV formats. Microsoft Excel® was used to handle and manage the data.

The following scientometric and bibliometric tools were used: Bibliometrix/RStudio and VOSviewer.

The Bibliometrix/RStudio application made it possible to obtain and organize data regarding authors, institutions, countries, and research fields, through the keywords of the most prolific authors and journals, as well as from impact factors, h-index (which indicates that a given article (h) has been cited at least 10 or more times)¹⁷, or total citations¹⁸. In addition, VOSviewer was included to identify the links or relationship strengths in collaborations between countries¹⁹.

With the data collected, the bibliometric study included two analysis categories: characterization and mapping of the scientific literature²⁰.

The characterization analysis identified:

- Growth and evolution of annual and cumulative production: number of works and annual growth rate, growth tendency and its determination adjustment.
- Authors analysis: number of authors, articles per author, authors' affiliations, co-authorship index (average number of signing authors) and co-authorship rate (percentage of articles signed by two or more authors), and authors' productivity. According to Lotka, authors are distributed in three

levels of productivity: small or occasional producers (only one publication), medium producers (between 2 and 9 works) and large producers (with 10 or more articles)²¹.

- Analysis of the authors' countries of affiliation: number of signatory countries, number of citations, international collaboration rate (percentage of articles signed by two or more countries), collaboration index (average of signatory countries), and correlation between collaborations and number of citations.
- Journal analysis: number of journals, articles per journal, and Bradford Core to identify those most focused on the field of study²².
- Analysis of scientific visibility by: citations, h-index, and percentile of the Web of Science impact factor for 2022 of the most relevant journals.

On the other hand, mapping of the scientific literature was used to visualize the relational aspects of: a) the co-authorships of the 20 authors with the largest production based on the Louvain algorithm; b) the international collaborations corresponding to the 50 countries with the highest production based on the Spinglass algorithm; and c) the scientific link between research fields through the analysis of the conceptual structure that determines the main topics and trends that have been studied and explained, based on the co-occurrence of keywords from the authors, which allows analyzing the structure of a field of study^{23,24}.

The link network of co-authorships and international collaborations is shown through nodes and link lines. The size of each node represents the number of works produced in collaboration, and the thickness of the link lines show the intensity of the relationship that connects them. Nodes that correspond to the same cluster or group are identified by color.

For the analysis of conceptual structure, word cloud graphics, thematic distribution maps and factor analysis were used.

To observe the central point of the topic under study, the word cloud was used. The large font size and positioning of the words closer to the center indicate the highest co-occurrence of keywords and the most studied areas of a field. Words in smaller fonts suggest possible lines of research²⁵.

The thematic distribution map made it possible to categorize the main research topics through two dimensions: relevance and development. Relevance (degree of centrality or interaction with other graphic groups) establishes the relative importance of each topic in the research field and indicates the degree of correlation between different topics as well as density. The greater the number of relationships that a node has with others in the thematic network, the greater its centrality and importance, and if it is located within an essential position in the network. Development (degree of density) measures the internal strength of a cluster network that establishes the advancement and range of knowledge generated by the cohesion between the nodes, and also outlines its capacity to develop and sustain itself. The interaction of both dimensions establishes four quadrants of analysis:

- Motor topics: they comprise the research front that encompasses the topics with most relevance and development, and that are crucial for structuring a research topic.
- Basic and transversal topics: they show the topics with high relevance and stable development. They are vital for trans-disciplinary research.
- Emerging or declining topics: they include those with low relevance and development, but with the potential to become basic or motor topics.
- Niche or specialized topics: they contain topics with a high degree of research development, but their relevance in the research field is not yet that important.

Both motor and basic topics are considered those that favor the advancement and consolidation of a field of knowledge²⁶.

Joint word analysis by multiple correspondence factor analysis interprets the development of a field as a function of the relative position of the keyword point. Taken as a whole, the terms closest to each other represent a large part of the article, but if they are distant from each other, they indicate that a small proportion of the article deals with these keywords together, and those that are positioned on the edges are less related to other research topics²⁷. Joint word analysis by multiple correspondence factor analysis shows the popularity of a topic depending on how close a keyword is to the central point.

Ethics statement

Considering that this was a bibliographic analysis of published articles, no ethical approval or informed consent were required for this study. Neither were any authors contacted to obtain more information about their publications.

Results

Production

The 502 analyzed articles accumulated 7609 citations. The average number of citations per year was 3.73, while the average number of citations per publication was 19.42.

The annual growth rate between 2013 and 2022 was 21%. The last three years reached the highest number of published articles, accumulating 50% of all the analyzed production (Table 1). Both the annual and cumulative growth rates were exponential, with a determination adjustment of 0.9 and 1.0, respectively.

Authorship, co-authorship, and institutions of affiliation

The analyzed production was signed by 2829 authors, of which 88% were occasional (with a single publication), 12% were medium producers (between 2 and 9 articles) and 0.2% were large producers (with 10 or more papers).

Table 1. Production and average annual citation of publications regarding tuberculosis in vulnerable populations (2013-2022).

Year	N	NA	MeanTCperArt	MeanTCperYear
2013	17	17	26.12	2.61
2014	23	40	31.17	3.46
2015	35	75	19.69	2.46
2016	28	103	22.79	3.26
2017	41	144	45.61	7.60
2018	60	204	11.13	2.23
2019	48	252	14.92	3.73
2020	80	332	11.53	3.84
2021	75	407	6.19	3.09
2022	95	502	5.06	5.06

N: number of articles published in the period studied; NA: number of accumulated articles; MeanTCperArt: average number of citations per article; MeanTCperYear: average number of citations per year.

The large producers and more citations were RA Arcêncio (17; 90), ACV Ramos (14; 79) and TZ Berra (13; 253), all three from University of São Paulo (10; 204) (Figure 1).

Most of the authors with the largest production began publishing in 2017 (Figure 1). The author with the most cited publications in 2022 was GB Migliori from the Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS of Italy (80 citations), while the author with the most up-to-date publications was RA Arcêncio from the Universidade de São Paulo in Brazil, who published six articles in 2022.

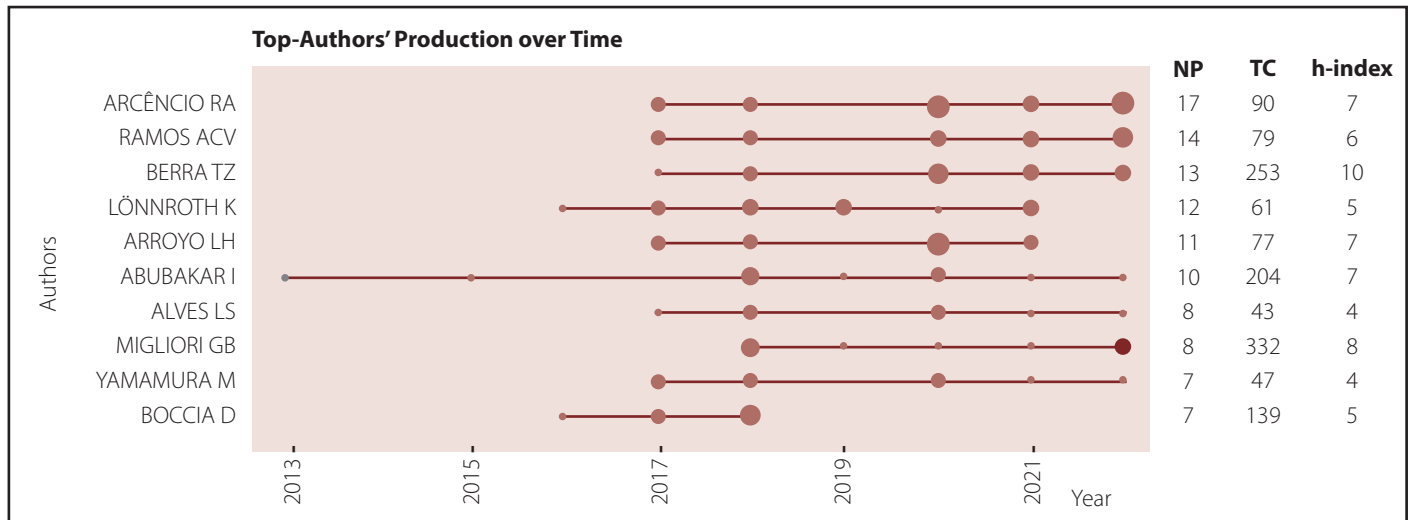
The co-authorship rate was 95% and the co-authorship index was 5.9. The average number of works per author was 0.17. Figure 2 shows how the authors who are identified as the most prolific tend to collaborate with each other.

The most prolific institutions (≥ 10 publications) accumulated 61% of the analyzed production. The Universidade de São Paulo of Brazil and the University College London of the United Kingdom were the institutions with the higher number of articles regarding the topic of study (18%), followed by the London School of Hygiene and Tropical Medicine and the Organisation Mondiale de la Santé (9%) (Table 2).

Geographic coverage and international collaboration

The geographical coverage of the publications corresponded to 101 countries. The main article generator was the United States, with 27% of the analyzed production and 3437 citations, along with the United Kingdom (19%; 2333). Next, countries belonging to the BRICS bloc are positioned: Brazil (15%; 980), India (10%; 1004), and South Africa (9%; 1004) (Table 3).

Figure 1. The 10 most productive authors over the period 2013-2022. Adapted from the figure obtained with Bibliometrix.



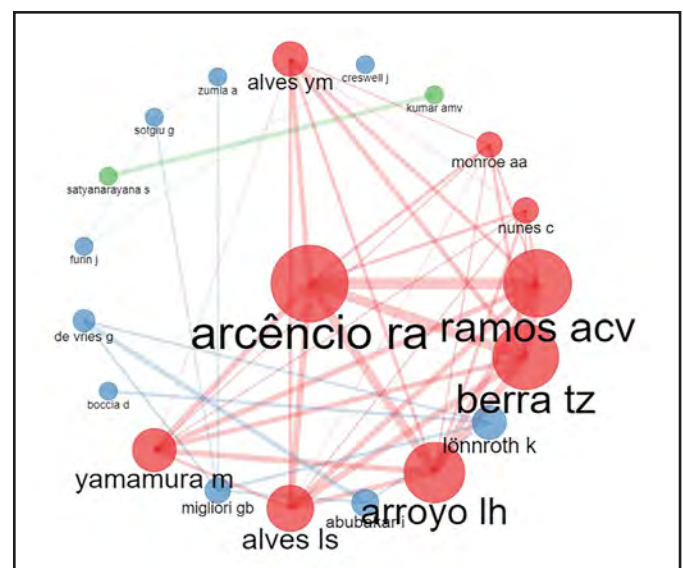
NP: number of articles published in the period studied; TC: Total Cited.

Table 2. Institutions of affiliation of authors with 10 or more publications on tuberculosis in vulnerable populations during the period 2013-2022.

Affiliations	Country	Articles
Universidade de São Paulo	Brazil	29
University College London	United Kingdom	29
London School of Hygiene and Tropical Medicine	United Kingdom	26
Organisation Mondiale de la Santé	Switzerland	26
Fundação Oswaldo Cruz	Brazil	19
Karolinska Institutet	Swede	19
Universidade Nova de Lisboa	Portugal	17
Harvard Medical School	USA	17
University of Cape Town	South Africa	17
Stellenbosch University	South Africa	15
Imperial College London	United Kingdom	13
University College London Hospitals NHS Foundation Trust	United Kingdom	13
The University of Sydney	Australia	12
KNCV Tuberculosis Foundation	Netherlands	12
Centers for Disease Control and Prevention	USA	12
South African Medical Research Council	South Africa	10
International Union Against Tuberculosis and Lung Disease	France	10
University of KwaZulu-Natal	South Africa	10

The international collaboration rate was 39%. The United States and Brazil showed a higher percentage of collaborative articles, both nationally and internationally (Table 2). Even though the United States, the United Kingdom and Brazil have a greater

Figure 2. Co-authorship network of the 20 authors with the highest production during the period 2013-2022 created with Bibliometrix.



number of collaborative works, those holding the best positions in the collaboration network according to the total link strength were the United Kingdom (261), the United States (198), France (123), and Switzerland (121) (Table 3). The collaboration network can be seen in Figure 3.

A Pearson correlation of 0.92 was obtained between the number of citations and the total link strength; and of 0.87 between the number of collaborative works and the number of citations.

Analysis of funding agencies

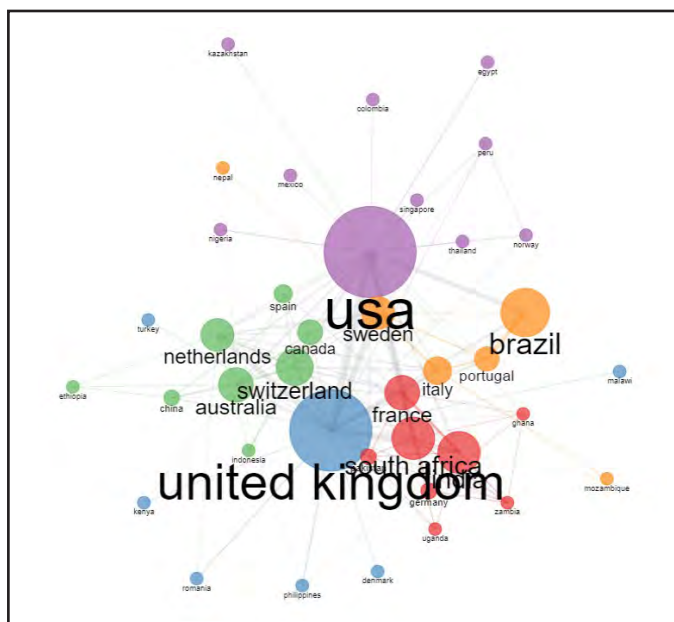
The funding agencies that have boosted research regarding TB in vulnerable populations, with more than 10 published works and concentrating 24% of all production, corresponded mainly

Table 3. Production and pattern of collaboration of countries with more than 10 articles during the period 2013-2022.

Country	Number of publications	Total citations	Total link strength	Collaborative articles	SCP	MCP
United States	136	3437	198	73	47	26
United kingdom	94	2333	261	39	12	27
Brazil	75	980	61	60	36	24
India	52	1004	77	34	28	6
South Africa	46	1155	104	21	9	12
Switzerland	35	1080	121	13	4	9
Australia	32	818	85	13	6	7
Canada	31	846	63	13	11	2
Sweden	27	458	90	7	0	7
Netherlands	27	658	94	6	0	6
France	26	1127	123	7	1	6
Italy	25	771	68	10	4	6
Portugal	25	350	61	6	3	3
Spain	20	180	47	9	7	2
Germany	16	214	44	9	5	4
China	16	383	32	8	6	2
Norway	11	483	31	4	1	3
Ethiopia	11	131	16	5	3	2
Peru	11	211	17	6	4	2

SCP: Intra-country publication; MCP: Inter-country publications.

Figure 3. Communities within international collaboration networks of the 25 countries with the highest production during the period 2013-2022.



to the United States and Brazil. The National Institutes of Health, which is the main United States federal agency to conduct and support medical research, is ranked first (5%). In second place (4%) is the Medical Research Council of the United Kingdom and in third place (3%) is the Conselho Nacional de Desenvolvimento

Científico e Tecnológico, an organization linked to the Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação of Brazil (Table 4).

Documentary typology and keywords

According to the documentary typology, 78% of the production corresponds to original research, and 23% belongs to reviews.

Regarding the 502 analyzed articles, a total of 1040 keywords were noted. Keywords are an important measurement tool to understand the main content of research articles; for this purpose, different mappings were used to illustrate the thematic status of the works.

The keywords cloud showed a tendency to publish about areas linked to “tuberculosis”, “social determinants”, “infectious disease”, “epidemiology”, “children”, “COVID-19” and “HIV” (Figure 4).

An analysis of the conceptual structure of the thematic map identified that well-developed and relevant motor topics for the construction of this scientific field are risk factors associated with drug resistance and socioeconomic characteristics (Figure 5). A second research field relates TB to migrant populations and, as a stigma, to mental health issues. Peripheral themes are developed within but have a marginal role; the vulnerable population of India was involved in the development of this scientific field. The basic and transversal topics, important for a stable development of the scientific field, but that still require more research are: pathologies such as HIV and COVID-19 related to TB, social determinants, poverty, and drug resistance. However, the least

Table 4. Funding agencies with 10 or more funded research in tuberculosis and vulnerable populations during the period 2013-2022.

Funding agencies	Country	Number of publications
National Institutes of Health	United States	26
Medical Research Council	United Kingdom	19
National Institute of Allergy and Infectious Diseases	United States	15
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Brazil	14
Bill and Melinda Gates Foundation	United States	13
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior	Brazil	12
Fogarty International Center	United States	11
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo	Brazil	10

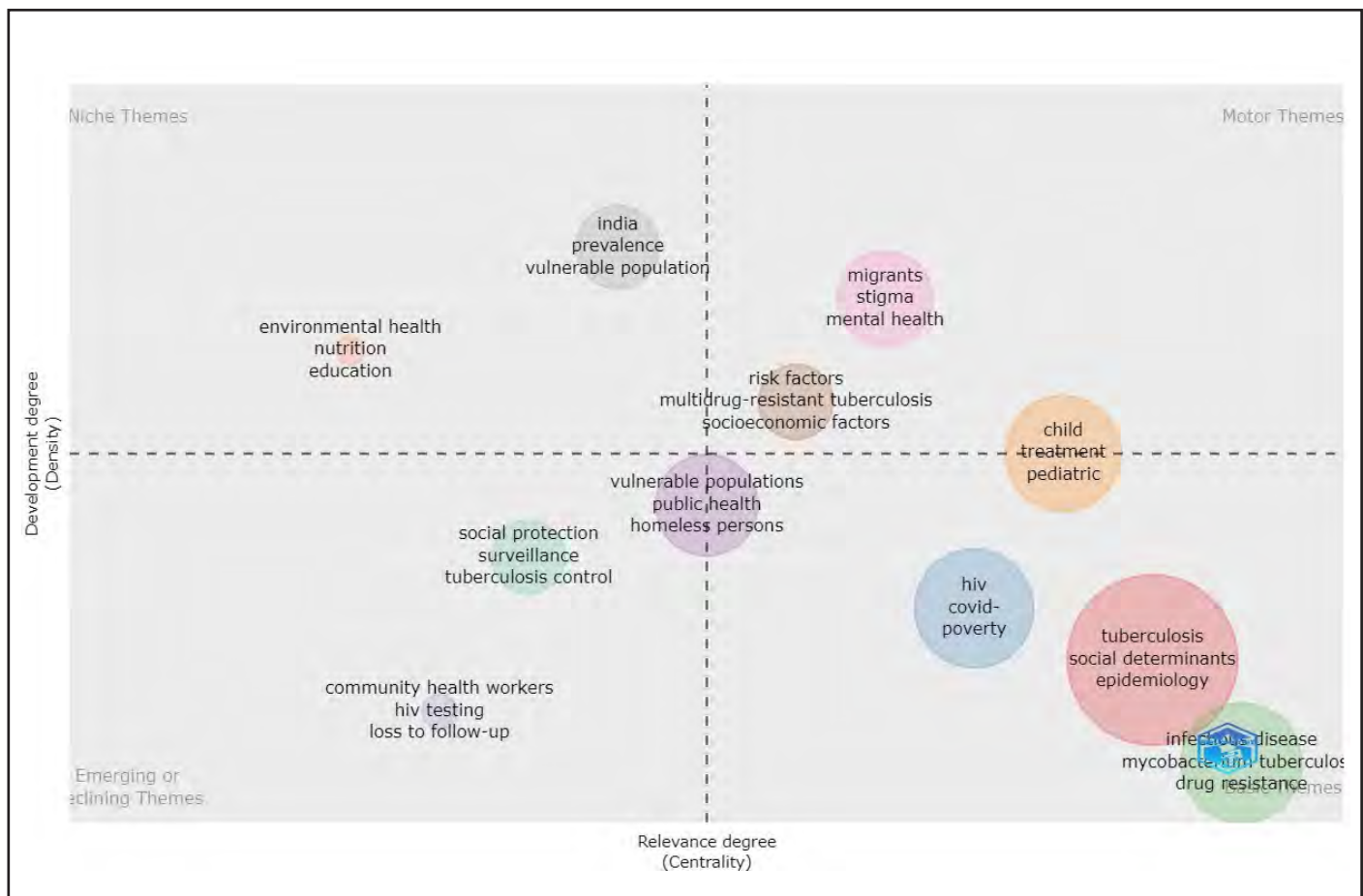
Figure 4. Keyword cloud obtained with Bibliometrix.



advanced topics were those related to the tuberculosis control and social protection. The treatment of TB in children appeared at the crossroads between motor, transversal, and basic topics.

Joint word analysis by multiple correspondence factor analysis identified four groups as areas of scientific influence (Figure 6). The first important group (the largest highlight), includes most of the relevant concepts in the field of study and is very consistent with topics related to the prevalence, in this case, of TB. The second group (the medium remarking), covered works on migration, with a consistency on malaria and TB in migrant populations. The third group (the smallest remarking), corres-

Figure 5. Conceptual structure of the thematic map with Bibliometrix.



ponds to the vulnerability of the population with TB, and, finally, the purple group corresponds to prevention and drug resistance.

Analysis of journals and language coverage

Identifying the top journals can help researchers to choose the most appropriate one to consult or to publish their work.

Articles on the field of study were published in 250 international journals. The dispersion obtained with Bibliometrix shows a nucleus with 14 journals and 170 articles that accumulated 2443 citations (Table 5). Next, was the finding of zone 1 with 72 journals and 168 works, and zone 2 with 164 journals and 164 articles. Most journals in the nucleus had a JIF percentile higher than 75%, which

Figure 6. Conceptual map by multiple correspondence factor analysis obtained with Bibliometrix.

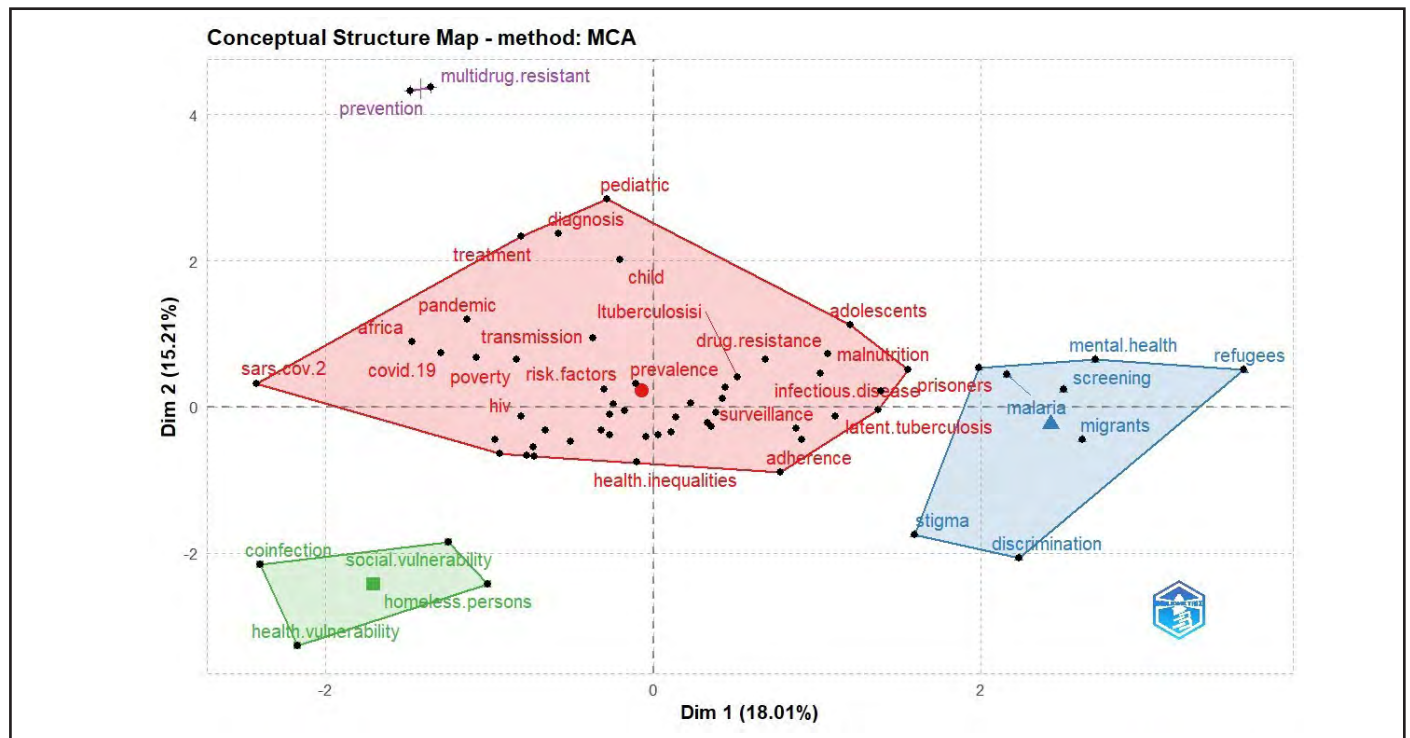


Table 5. Core journals according to Bradford dispersion.

Journal	NP	TC	h_index	JIF percentile (2022)
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	31	462	14	58.3
Plos One	23	339	10	78.73
BMJ Open	16	205	9	75.99
Indian Journal of Tuberculosis	15	35	2	-
International Journal of Environmental Research and Public Health	13	82	6	64.34
International Journal of Infectious Diseases	12	499	9	88.76
BMC Infectious Diseases	9	123	7	58.53
European Respiratory Journal	9	354	8	97.7
Pan American Journal of Public Health	8	76	5	45.8
Tropical Medicine and International Health	8	76	5	85.40
BMC Public Health	7	105	6	80.63
Pan African Medical Journal	7	60	4	11.88
Tropical Medicine and Infectious Disease	6	26	3	68.90
Journal of Infection in Developing Countries	6	5	1	25.19

NP: Number of publications during the period 2013-2022; JIF: Journal impact factor; TC: Total citations.

is why they were in the first quartile, giving them a great visibility. However, *The Lancet* – the journal with the highest number of citations (1126) – is not among the top journals or considered in the nucleus, having only two publications on the topic of study.

The main journal was the *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* due to its highest percentage of published articles, citations and h-index, although it is located in the second quartile. The second relevant journal was *Plos One*.

Regarding language, 95% of all the articles were published in English. The rest were published in Spanish (2%), Portuguese (1%), German (0.8%), as well as Chinese, French, Russian, and Swedish (0.2%).

Discussion

This study presents an overview of research trends regarding TB in vulnerable populations over the last decade, in order to provide information for future works based on scientific evidence.

The exponential growth of scientific production on TB in vulnerable populations, especially in recent years^{10,12}, reveals the interest of researchers in ending the TB epidemic. This trend in the scientific literature suggests an important increase of the research regarding this problem in the medium term²¹. This dynamic concurs with following the WHO's goal established for 2035, which is to reduce 95% of deaths and 90% of the incidence of TB compared to 2015¹⁴.

However, to meet these goals, global funding needs to be increased. The United Nations only funded half of the planned budget for 2018-2022¹. The three main sources of funding for the analyzed research came from the United States, the United Kingdom, and Brazil.

Regarding authors' productivity, it is confirmed that Lotka's law is fulfilled, which states that the bulk of articles published on a specific field matches with a very small number of authors who are specialized in that area of knowledge²¹. The result of more than 60% being occasional authors – that is, with a single publication – shows a lack of consolidation of the scientific literature on TB in vulnerable populations. Therefore, work must be done so that researchers continue along this line and, in this way, the literature regarding the analyzed topic can be consolidated, so that there is a higher percentage of specialized authors in the field of study²⁸.

Half of the most prolific authors (with 10 or more articles) are affiliated to the Universidade de São Paulo in Brazil, which is the institution with the largest number of published research works on TB in vulnerable populations.

Even though 95% of TB cases occur in developing countries²⁹, research is mainly led by non-burdened countries¹². The United States and the United Kingdom, followed by India –a country with a high incidence of TB–¹ are among the leading countries in research on TB in vulnerable populations, as well as in the rest of the bibliometric studies on TB¹⁴. However, there is a difference in our results because Brazil ranks third in terms of vulnerable

populations, while, according to other bibliometric studies, it ranks seventh in scientific production regarding TB¹².

Countries with a low TB burden, but a higher Gross Domestic Product (GDP) for scientific research, carry out policies for cross-border contributions that favor international collaboration³⁰. Even though the United States is a country with a low TB burden, it is affected by migratory flows coming from the border with Mexico, which favors the transmission of infectious diseases such as TB³¹. This would favor the interest of the United States in researching the subject.

Of the 10 countries with the highest production, only three are regions with a high TB burden: India, Brazil, and South Africa. These, in turn, were the countries with five or more international collaborative investigations. In 2015, national TB research plans were established in several countries with high and medium TB burdens, such as Brazil, Russia, India, China, and South Africa, which correspond to the so-called BRICS bloc. These countries concentrate almost 50% of the global TB burden³², and have become academic leaders of the BRICS National Tuberculosis Program, participating in the BRICS TB Research Network. However, the role of China and Russia in research on TB in vulnerable populations is more discrete, with them not being among the top 20 countries.

Brazil takes part in different structured global networks on TB, such as the Brazilian Rede TB or Global TB Network GTN³³, a fact that favors its potential to work in national and international collaborations³⁴.

According to our results, on the one hand, developing countries most affected by TB need to take responsibility for leading research in order to control the epidemic¹⁰ and, on the other hand, they need to establish international collaborations¹².

Overall, scientists will have to make efforts in order to significantly increase international collaborations, since they are less than 50%. Therefore, not only will resources and knowledge be shared, but the studies will have greater visibility, as shown by the results, according to the high correlation between international collaborations and the number of citations³⁵.

Poverty, HIV, and drug resistance are topics associated to the global TB epidemic³⁶. Just as the results of the bibliometric study by Garrido-Cardenas *et al.*¹⁴ show, it is necessary to continue researching on HIV and drug-resistant TB.

HIV infections continue to be of great interest to scientists working with TB, since this is one of the main causes of death in these populations³⁷.

The resistance of TB to the drugs used for its treatment has become the center of attention of different research efforts³⁸, especially in vulnerable populations, due to the cost, the duration of its treatment, and the fact that MDR/RR-TB cases have a lower success rate of the anti-tuberculosis treatment than cases sensitive to said treatment (88% versus 63%, respectively)¹.

Historically, poverty has been one of the factors that most influences high TB rates⁷. Therefore, a thorough analysis of these populations should continue to be a priority topic for research,

especially considering the complexity of the SDH related to TB⁸, where there are more cases, but also fewer resources to fight it.

As expected, practically the whole production regarding this topic is published in English, not only because it is the language of scientific communication, but also because more than half of the research comes from Anglo-Saxon countries. Therefore, it is necessary to boost publications in other languages so that their speakers have greater access to the information generated regarding the topic of study. In addition, the Web of Science mostly indexes journals in English.

In this sense, the reference journals for researchers, as shown in different bibliometric studies, are the *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* and *Plos One*³⁹.

Finally, regarding the possibility that the Covid-19 could have affected the results in the final stage, it can be noted that although in 2019 there was a decrease in the production of articles, in the period of greatest crisis of this pandemic, the number of papers published on TB and vulnerable populations increased again, probably because it is also an infectious respiratory disease. As for the average number of citations for this period, the decrease observed in 2021 and 2022 is normal because such a decrease always occurs in the last years because there has not been time to cite. In this regard, it would be very useful to analyze trends in the coming years.

Limitations

The following are the main limitations of the present study:

1. Scopus databases, just as other databases such as Web of Science, are not perfectly adapted to bibliometric analyses, since they usually return a certain amount of erroneous data which limit the conclusions that can be drawn from them⁴⁰;
2. using a single database and an established time period does not show all scientific coverage on TB in vulnerable populations;
3. the scope of the review may be limited to the Scopus coverage, which is known to overrepresent journals in English and underrepresent those from the Global South – a consideration that implies specific differences for researchers based in low-income countries, where access to funding for research and for article processing charges can be a limitation⁴¹;
4. the number of citations may not reflect the quality of the research¹⁰;
5. the results from the different topics analyses are conditioned by the parameters used for their recovery; and,
6. the use of keywords may not have retrieved records focused on race, immigrant populations or socioeconomic levels, among others.

Conclusions

This bibliometric study describes the most notable trends in global research on TB in vulnerable populations from 2013 to 2022. There has been an increasing trend in scientific production over the last decade, especially in the last three years.

High-income, low-burdened countries such as the United States and the United Kingdom have led global production, although countries with a high TB burden such as Brazil, India and South Africa were also among the top five countries for production of TB related works. Half of the most prolific authors were from Brazil. More frequent and deeper cooperation between countries, authors, and institutions, is essential, mainly among those with the highest TB burden and low economic development. Finally, we consider that it is necessary to carry out more international and regional bibliometric studies on TB in vulnerable populations with a more in-depth exploration, an also associate alternative metrics to analyze the social impact of scientific results.

Statements and Declarations

No funds, grants, or other support was received. This study was financed with the authors' own resources. The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

Authors's contribution

Conceptualization: Cristina Torres-Pascual (CTP), Cristina Gordillo-Marroquín (CGM), Héctor Javier Sánchez-Pérez (HJSP); Literature search: CTP; Data analysis: CTP, HJSP, CGM; Writing – original draft: CTP, CGM, HJSP; Writing – review & editing: HJSP, CGM, CTP. All authors read and approved the final manuscript.

Bibliography

1. WHO. Global tuberculosis report 2023. *Geneva: World Health Organization*. 2023. p. 1-75.
2. WHO. *Tuberculosis: Key facts* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening Systematic screening for tuberculosis disease. *WHO. Geneva*; 2021. p. 1-68.
4. Miggiano R, Rizzi M, Ferraris DM. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis, infection prevention and treatment. *Pathogens*. 2020; 9(5):385.
5. Greenall M, Kunii O, Thomson K, Bangert R, Nathan O. Reaching vulnerable populations: Lessons from the Global Fund to fight AIDS, tuberculosis and Malaria. *Bull World Health Organ*. 2017;95(2):159-61.
6. Sánchez-Pérez HJ, Gordillo-Marroquín C, Vázquez-Marcelín J, Martín-Mateo M, Gómez-Velasco A. Sociodemographic factors associated with the success or failure of anti-tuberculosis treatment in the Chiapas Highlands, Mexico, 2019-2022. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296924.
7. Paluzzi JE. A social disease/a social response: Lessons in tuberculosis from early 20th century Chile. *Soc Sci Med*. 2004;59(4):763-73.
8. Wu S, Litvinjenko S, Magwood O, Wei X. Defining tuberculosis vulnerability based on an adapted social determinants of health framework: a narrative review. *Glob Public Health*. 2023;18(1):2221729..

9. WHO. *The End TB Strategy* [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 19]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTML-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1>
10. Ekenoğlu MY, Etiz P. A Scopus-Based Bibliometric Analysis of Global Tuberculosis Publications: 1849-2020. *Turk Thorac J*. 2022;23(3):246-56.
11. Igwaran A, Edoamodu CE. Bibliometric analysis on tuberculosis and tuberculosis-related research trends in Africa: A decade-long study. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(4):423.
12. Abdullah M, Humayun A, Imran M, Bashir M, Malik A. A bibliometric analysis of global research performance on tuberculosis (2011-2020): Time for a global approach to support high-burden countries. *J Family Community Med*. 2022;29(2):117-24.
13. Castor K, Mota FB, da Silva RM, Cabral BP, Maciel EL, de Almeida IN, et al. Mapping the tuberculosis scientific landscape among BRICS countries: a bibliometric and network analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2020;115. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762020000100308&tlng=en
14. Garrido-Cardenas JA, de Lamo-Sevilla C, Cabezas-Fernández MT, Manzano-Agugliaro F, Martínez-Lirola M. Global tuberculosis research and its future prospects. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020; 121(October 2019):121:101917.
15. To WM. A Bibliometric Analysis of World Issues-Social, Political, Economic, and Environmental Dimensions. *World*. 2022;3(3):619-38.
16. Baas J, Schotten M, Plume A, Côté G, Karimi R. Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies. *Quant Sci Stud*. 2020;1(1):377-86.
17. Gálvez-Toro A, Amezcua M. El factor h de Hirsch: the h-index: Una actualización sobre los métodos de evaluación de los autores y sus aportaciones en publicaciones científicas. *Index de Enfermería*. 2006;15(55):38-43.
18. Aria M, Cuccurullo C. bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr*. 2017;11(4):959-75.
19. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84(2):523-38.
20. Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, Pandey N, Lim WM. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res*. 2021;133:285-96.
21. López PJ, Terrada M. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (III). Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:142-8.
22. Sembay M, Luiz Pinto A, De Macedo DDJ, Moreiro-González JA. Aplicación de la Ley de Bradford a la investigación sobre Open Government An. *Documentación* [Internet]. 1 de enero de 2020 [cited 12 de junio de 2023];23(1). Available from: <https://revistas.um.es/analesdoc/article/view/326771>.
23. Chen X, Chen J, Wu D, Xie Y, Li J. Mapping the Research Trends by Co-word Analysis Based on Keywords from Funded Project. *Procedia Comput Sci*. 2016;91:547-55.
24. de la Hoz-Correa A, Muñoz-Leiva F, Bakucz M. Past themes and future trends in medical tourism research: A co-word analysis. *Tourism Management*. 2018;65:200-11.
25. Mulay P, Joshi R, Chaudhari A. Distributed incremental clustering algorithms: A bibliometric and word-cloud review analysis. *Sci Technol Libr*. 2020;39(3):289-306.
26. Esfahani HJ, Tavasoli K, Jabbarzadeh A. Big data and social media: A scientometrics analysis. *Int J Data Netw Sci*. 2019;3(3):145-64.
27. Sharma P, Singh R, Tamang M, Singh AK, Singh AK. Journal of teaching in travel & tourism: a bibliometric analysis. *J Teach Trave Tour*. 2021;21(2):155-76.
28. Ramos JM, Masiá M, Padilla S, García-Pachón E, Gutiérrez F. Producción española sobre tuberculosis a través del MEDLINE (1997–2006). *Arch Bronconeumol*. 2009;45(6):271-8.
29. Atun R, Raviglione M, Marais B, Zumla A. Tuberculosis control is crucial to achieve the MDGs. *Lancet*. 2010;376(9745):940-1.
30. Dara M, Sulis G, Centis R, D'Ambrosio L, De Vries G, Douglas P, et al. Cross-border collaboration for improved tuberculosis prevention and care: policies, tools and experiences. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(7):727-36.
31. Bidegain EA. Movilidad y condiciones de vida de pacientes en tratamiento de tuberculosis pulmonar. *Alteridades*. 2022;32(63):119-33.
32. Raviglione M, Uplekar M, Weil D, Kasaeva T. Tuberculosis makes it onto the international political agenda for health...finally. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(1):e20-1.
33. Silva DR, Rendon A, Alffenaar JW, Chakaya JM, Sotgiu G, Esposito S, et al. Global TB network: Working together to eliminate tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):347-9.
34. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis-a World Health Organization Perspective. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 18];5(1). Available from: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0036-2016>
35. Ni P, An X. Relationship between international collaboration papers and their citations from an economic perspective. *Scientometrics*. 2018;116(2):863-77.
36. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, Wilson D, Grint D, Alufandika-Moyo M, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10144):292-301.
37. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-80.
38. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821-34.
39. Islam MA, Kundu S, Hanis TM, Hajissa K, Musa KI. A Global Bibliometric Analysis on Antibiotic-Resistant Active Pulmonary Tuberculosis over the Last 25 Years (1996-2020). *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1012.
40. Gaur A, Kumar M. A systematic approach to conducting review studies: An assessment of content analysis in 25 years of IB research. *J World Bus*. 2018;53(2):280-9.
41. Borrego Á. Article processing charges for open access journal publishing: A review. *Learned Publishing*. 2023;36(3):359-78.

La emergencia de la fiebre del Oropouche en las Américas: desafíos y riesgos

Paula Elena Bergero¹, Mahia Mariel Ayala²

¹Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA). Universidad Nacional de La Plata y CONICET. Argentina.

²Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE). CONICET y Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Resumen

En febrero de 2024, ante los numerosos casos reportados en la región de las Américas, especialmente en Brasil, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha proclamado alerta epidemiológica por enfermedad por virus *Oropouche* (OROV). Se trata de un virus de Ácido Ribonucleico (ARN), perteneciente al género *Orthobunyavirus*, agente etiológico de la enfermedad febril en humanos llamada Fiebre de *Oropouche*. Causa epidemias a gran escala en las Américas, ocupando el segundo lugar después del dengue en casos de síndrome febril. La enfermedad exhibe un ciclo silvestre, con animales sirviendo como reservorios y mosquitos como vectores, y un ciclo urbano, con humanos como hospedadores principales. Los cambios tanto ambientales (climáticos y de uso de la tierra) como de movilidad humana amplifican los riesgos de transmisión, impactando fuertemente sobre la dinámica de la enfermedad, requiriendo un abordaje multidisciplinar en el marco de Una Salud.

Palabras clave:

OROV. Zoonosis. Arbovirosis.
Culicoides.

The emergence of Oropouche Fever in the Americas: Challenges and Risk

Summary

In February 2024, in response to the numerous cases reported in the Americas region, especially in Brazil, the Pan American Health Organization (PAHO) declared an epidemiological alert for Oropouche virus (OROV) disease. OROV is an RNA virus belonging to the *Orthobunyavirus* genus and is the etiological agent of the febrile illness in humans known as Oropouche Fever. It causes large-scale epidemics in the Americas, ranking second only to dengue in cases of febrile syndrome. The disease exhibits a sylvatic cycle, with animals serving as reservoirs and mosquitoes as vectors, and an urban cycle, with humans as the main hosts. Environmental changes (both climatic and land use) and human mobility amplify the risks of transmission, significantly impacting the disease dynamics and necessitating an interdisciplinary approach within the One Health framework.

Key words:

OROV. Zoonosis. Arbovirosis.
Culicoides.

Correspondencia: Paula Elena Bergero
E-mail: paula_b@inifta.unlp.edu.ar

Introducción

El virus de Oropouche (OROV) es un virus de ácido ribonucleico (ARN) perteneciente al género *Orthobunyavirus* de la familia *Bunyaviridae*, causante de la Fiebre del Oropouche. Se trata de una enfermedad febril asociada frecuentemente con cefalea, mareos, debilidad, mialgias, y artralgias, y si bien no se han confirmado muertes asociadas con OROV, ocasionalmente se han reportado casos de pacientes con compromiso del sistema nervioso central (meningitis) y signos de sangrado espontáneo.

En los últimos años, el OROV ha generado numerosos brotes en comunidades urbanas y selváticas de varios países de la región de las Américas, y según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es uno de los arbovirus con potencial de reemerger¹. El riesgo de brotes es especialmente alto para algunas zonas de Brasil, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela, Panamá, México, y Bolivia^{2,3}.

De hecho, en febrero de 2024, ante los numerosos casos reportados en la región de las Américas, particularmente en la Amazonia, la OPS ha proclamado Alerta epidemiológica por enfermedad por virus Oropouche⁴. Únicamente en Brasil, el Ministerio de Salud informó 5.102 casos en mayo de este año⁵.

La fiebre del Oropouche es considerada una enfermedad infecciosa desatendida ya que muchos de los aspectos relacionados con su circulación y patogénesis no han sido completamente esclarecidos⁵. Además, su sintomatología es similar a otras arbovirosis febriles como el Dengue, Zika, Chikungunya, y la fiebre de Mayaro lo que dificulta su diagnóstico⁶.

Por tratarse de una enfermedad emergente, la detección de una muestra positiva y confirmación de un caso de fiebre del Oropouche debe notificarse según el Reglamento Sanitario Internacional, sin embargo, la falta de métodos de diagnóstico adecuados en centros de salud dificulta la correcta notificación epidemiológica, especialmente en regiones endémicas⁶.

Historia

El primer aislamiento del virus Oropouche (OROV) en humanos se llevó a cabo en 1955, a partir del suero de trabajadores rurales del poblado de Vega del Oropouche en Trinidad y Tobago que presentaban síntomas de fiebre y artralgia. Asimismo, fue aislado de mosquitos recolectados durante el brote.

Desde su identificación, más de medio centenar de brotes de fiebre del Oropouche han sido detectados en las Américas, particularmente en Brasil, Perú, Colombia, Guayana Francesa, Ecuador, Argentina, Bolivia, Trinidad y Panamá^{7,8}. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de aparición de brotes está siendo acompañado además por la expansión geográfica de los mismos, lo que contribuye a la creciente preocupación por el riesgo que esto representa para la salud pública^{9,10} (Figura 1).

Figura 1. Incremento en número de brotes y expansión geográfica de la fiebre del Oropouche.

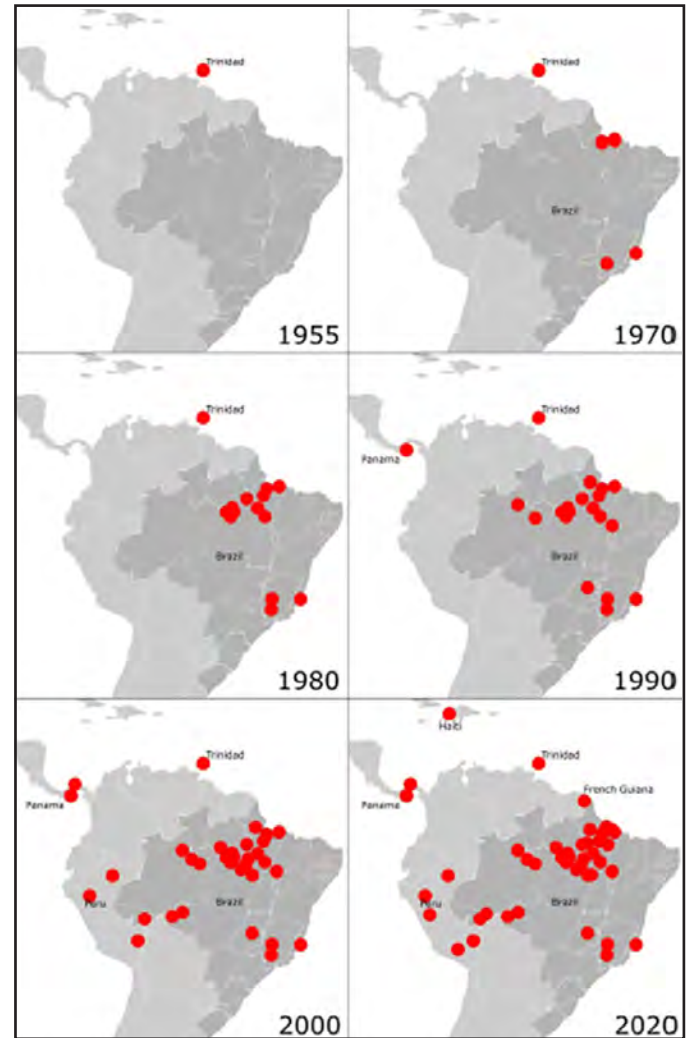


Imagen tomada de Files, et al.¹⁰ disponible bajo la licencia CC BY 4.0.

Presentación

El OROV causa una enfermedad febril aguda, de inicio súbito, que suele estar acompañada de dolor de cabeza, artralgia, mialgia, fotofobia y otras manifestaciones sistémicas. Tiene un período de incubación de 4 a 8 días y la fase aguda perdura entre 5 a 7 días¹¹. Aproximadamente el 60% de todos los pacientes experimentan una o más recurrencias en la primera o segunda semana después de que desaparecen las manifestaciones de la fase aguda de la enfermedad. La convalecencia puede prolongarse por semanas¹².

Durante la fase aguda de la enfermedad, el material genético del virus (ARN) puede detectarse en muestras de suero mediante RT-PCR. En casos de meningitis aséptica, el ARN también puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo. El aislamiento viral se utiliza para investigación y caracterización, mientras que

los métodos serológicos, aunque limitados, pueden detectar anticuerpos a partir del quinto día de síntomas; sin embargo, la OPS recomienda priorizar los métodos moleculares siempre que sea posible⁴.

Se trata de una enfermedad subdiagnosticada, y en el contexto de circulación de dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores, la confirmación de los casos requiere diagnóstico laboratorial. Durante el mayor brote documentado, a fines de la década de 1970, se estimaron más de 100.000 casos, aunque el verdadero impacto no está claro debido a la falta de estudios poblacionales. Según una investigación reciente realizada en Colombia, el virus Oropouche es responsable de hasta un 16% de los casos de síndrome febril indiferenciado¹³.

Se ha sugerido que el mayor tiempo de permanencia al aire libre, la inmadurez inmunológica y las características fisiológicas señalan a la infancia como la edad en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en el caso de enfermedades zoonóticas emergentes¹⁴. En el caso de la fiebre Oropouche, algunos estudios sugieren que efectivamente los grupos etarios más bajos podrían ser más afectados. Por ejemplo, en el brote de 2006 en Brasil, más del 60% de los casos ocurrió en menores de 14 años, mientras que, en el brote de 2016 en Perú, más del 50% ocurrió en menores de 17^{15,16}. Por el contrario, en el año 2024 la mayoría de los casos en Brasil han sido diagnosticados en personas de entre 20 y 29 años, y los otros grupos de edad más afectados son de 30 a 39 y 40 a 49 años⁵.

Romero Alvarez *et al.* (2023)² revelaron que entre 2 y 5 millones de personas podrían estar en riesgo de exposición al OROV en toda América y que futuros brotes podrían estar relacionados con la pérdida de vegetación en la región.

La única manera de prevenir exitosamente nuevas infecciones es evitar el contacto entre vectores y humanos ya que no existe actualmente un tratamiento específico ni hay vacuna disponible.

El ciclo de circulación de la enfermedad y características del vector

En la región Neotropical, *Culicoides paraensis* (Goeldi) está implicado en la transmisión de este virus¹⁷⁻¹⁹. Aunque también presenta un ciclo selvático, cuyos reservorios son animales silvestres no completamente identificados (posiblemente primates, perezosos y artrópodos) y sus vectores son algunas especies de mosquitos como *Aedes serratus* y *Coquillettidia venezuelensis*, los brotes epidémicos ocurren principalmente en zonas urbanas donde la población de *C. paraensis* ocurren en grandes densidades^{17,20}. La circulación de personas, especialmente trabajadores rurales que se infectan en áreas naturales, sería el mecanismo que mantiene el vínculo entre los ciclos selváticos y urbanos²¹,

cuando los humanos invaden el bosque, se infectan y regresan a las áreas urbanas durante el período virémico, siendo la sangre de un paciente infectiva para *C. paraensis* durante los primeros 3 a 4 días desde el inicio de los síntomas, en la fase aguda de la enfermedad. Por otro lado, Pinheiro *et al.*, 1981²² demostraron en laboratorio la capacidad de *C. paraensis* para transmitir el virus a hámsteres después de 5 o más días alimentándose de sangre de pacientes virémicos.

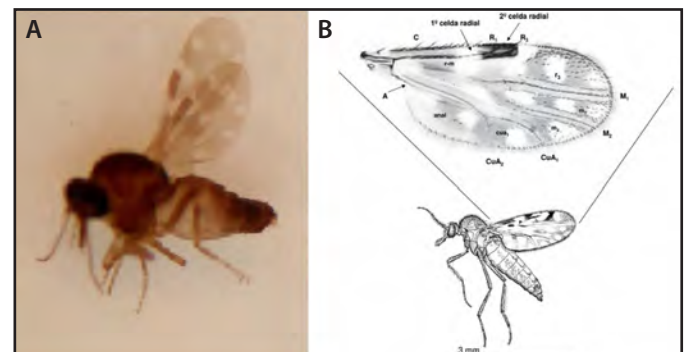
Culicoides paraensis está ampliamente distribuido en áreas tropicales y subtropicales de las Américas, tiene sus sitios de cría generalmente en zonas húmedas, con densa vegetación, pueden criar en lodo u hojarasca depositada en el suelo o en huecos de árboles¹⁹. Es miembro de *C. paraensis group* en el Subgénero *Hae-matomyidium* Goeldi de la familia *Ceratopogonidae*. Como todos los *Culicoides* adultos es de pequeño tamaño, mide entre 1,5 y 3 mm de longitud, siendo su cuerpo delgado a moderadamente robusto. Son diurnos con picos de actividad durante las mañanas y al atardecer y sus picaduras suelen ser irritantes y dolorosas, provocando lesiones dérmicas y alergias¹⁷.

Es muy particular en el género *Culicoides* la morfología de sus alas, que disponen de nervaduras y celdas características y suelen presentar manchas cuya forma y disposición son útiles para clasificarlos a nivel de especie²³. Las alas de *C. paraensis* tienen áreas claras bien definidas, la celda m_1 tiene 3 áreas claras, la segunda celda radial se encuentra enteramente en un área oscura y la nervadura M_2 es generalmente oscura en su ápice y no presenta un área clara que atraviesa su porción media (Figura 2).

Determinantes ambientales

La fiebre del Oropouche tiene un comportamiento estacional, marcado por el ciclo de vida del vector. A su vez, las variables

Figura 2. (A) Fotografía de una hembra de *Culicoides* spp; (B) Dibujo de un *Culicoides* y el detalle del ala de una hembra de *C. paraensis* mostrando sus nervaduras y celdas.



Los nombres de las nervaduras se escriben en mayúsculas, siendo C (Costa), R3 (Radial 3), CuA 1-2 (Cubital Anal 1 y 2) y A (Anal), y las celdas en minúsculas, se observan 2 celdas radiales (1° y 2°) y las celdas r3, m1 y m2 y cua1 y celda anal. A) Autoría de Ayala MM. B) tomado de Ronderos, *et al.*²³, disponible bajo la licencia CC BY 4.0. y modificada por Ayala MM.

climáticas influyen en el desarrollo y comportamiento de los vectores.

Así, cuanto más cálido sea el clima, más corto será el ciclo vital y mayor será el número de generaciones que se pueden producir en una temporada, provocando la presencia de un mayor número de ejemplares adultos que pueden transmitir patógenos. Cuando la temperatura es adecuada, las precipitaciones pueden afectar indirectamente el desarrollo de las formas inmaduras de *Culicoides* mediante la provisión de más o mejores sitios de cría, lo que permite el desarrollo exitoso de un mayor número de larvas²⁴.

Particularmente, la temperatura y la humedad del suelo afectan la capacidad de carga del ambiente respecto del vector^{21,25-29}. En general, dentro de ciertos rangos, la abundancia aumenta con la temperatura y el máximo se relaciona con las épocas de lluvias, donde el contenido de agua del suelo modifica el hábitat larvario.

El clima puede influir en gran medida en el tamaño de una población adulta de *Culicoides* y, por tanto, en el potencial de transmisión viral, esto se debe a que la temperatura, hora del día, velocidad del viento, humedad del ambiente, movimiento y densidad de los huéspedes, tipo de hábitat, etc., son los principales factores que afectan el vuelo y el inicio de la alimentación de las hembras.

Enfoque Una Salud

Este abordaje integral y unificador tiene por objetivo equilibrar y optimizar la salud de las personas, los animales y los ecosistemas. Utiliza los vínculos estrechos e interdependientes que existen entre estos campos para establecer nuevos métodos de vigilancia y control de enfermedades³⁰.

En el caso de la Fiebre de Oropouche, éste enfoque es sumamente importante para comprender la enfermedad y sugerir posibles factores ambientales, socioeconómicos y demográficos que influyen en la predicción, detección y distribución de casos de OROV³¹⁻³³. De esta manera, diferentes disciplinas pueden proporcionar juntas nuevos métodos y herramientas para la investigación e implementación de mecanismos de vigilancia integrada.

En la medida que aumenta la deforestación y se generan nuevas plantaciones de banana, cacao u otras frutas aumentan también la migración de las personas por trabajo y las oportunidades de intromisión del virus al ciclo urbano. Además, se establecen sitios propicios para el desarrollo de los vectores, ya que las larvas de *C. paraensis* se alimentan de materiales orgánicos en descomposición, como troncos de plátanos, cáscaras de frutos de cocoteros, así como de restos acumulados de árboles²⁴.

Se ha reportado mayor pérdida de vegetación en regiones de Perú que experimentaron brotes de Fiebre del Oropouche, en comparación con sitios libres de casos³⁰. Recientemente, modelos epidemiológicos espaciales de distribución de OROV también revelaron que la variación del paisaje, expresada como pérdida de vegetación, está relacionada con los brotes de OROV².

Debido al alto potencial epidémico de esta enfermedad, así como el hecho de que gran parte de la población que habita las regiones endémicas vive en estrecho contacto con el entorno que la rodea, se recomienda el uso del marco Una Salud para evaluar el impacto de este tipo de enfermedades zoonóticas³⁴.

Cambio climático. Desafíos y riesgos

El cambio climático se refiere a los cambios a largo plazo de las temperaturas y los patrones climáticos. En el último siglo la temperatura media global ha aumentado 0,5°C y si no se toman medidas para limitar emisiones de gases de efecto invernadero, las temperaturas podrían aumentar 2°C más para 2100²⁴. Además de los aumentos de temperatura, también se prevé que se produzcan cambios en las precipitaciones y en los patrones de viento.

La característica común de las enfermedades transmitidas por vectores es que la única manera de prevenir exitosamente nuevas infecciones es evitar el contacto entre vectores y humanos³⁵. Es por esto que para evaluar el impacto potencial del cambio climático sobre la transmisión de la Fiebre del OROV primero es esencial comprender cómo los factores climáticos (temperatura, precipitación y viento) afectan a la distribución, abundancia y la capacidad vectorial de los *Culicoides*.

Como todos los insectos, estos dípteros son organismos de sangre fría, y sus respuestas fisiológicas y poblacionales dependen fuertemente de la temperatura ambiental, particularmente para la reproducción, supervivencia y dispersión. Un incremento de la temperatura lleva potencialmente a una expansión en la distribución geográfica de un vector en áreas que hasta ese momento resultaban demasiado frías para sus requerimientos como especie. Un resultado similar se esperaría en los patógenos, donde aumentaría la tasa metabólica y se acortarían los períodos infectivos³⁵.

La duración del ciclo de vida depende de la especie y de las condiciones climáticas. En el caso de los adultos, la actividad de los jevenes y la tasa de picaduras es mayor cuando las condiciones son cálidas, húmedas y tranquilas sin viento. El aumento de la temperatura ambiental puede influir en el tamaño de la población adulta, provocando un mayor número de generaciones por año, puede provocar un aumento de la frecuencia de alimentación, lo cual es sumamente relevante ya que la transmisión del virus ocurre a través de las picaduras. Además, las altas temperaturas reducirían el tiempo necesario para el desarrollo de los huevos y puede afectar la proporción de *Culicoides* adultos capaces de transmitir el virus y aumentar su capacidad vectorial, además de influir en el tiempo de replicación del virus en los vectores²⁴.

Finalmente, cambios en la velocidad y dirección del viento pueden afectar la dispersión pasiva de los adultos y transportarlos a distancias considerables. El pequeño tamaño de los *Culicoides* favorece su dispersión hacia regiones previamente libres de enfermedades (Tabla 1)²⁴.

Tabla 1. Posible abordaje de la Fiebre del Oropouche desde el paradigma multidisciplinar Una Salud, destacando la interrelación entre salud humana, animal y del ecosistema.

Enfoque de Una Salud	Salud humana	Salud animal	Salud del ambiente
Vigilancia y detección temprana	<ul style="list-style-type: none"> – Monitoreo constante de casos humanos en áreas endémicas y con brotes de la enfermedad por parte de salud pública, hospitales y laboratorios. – Detección molecular (RT-PCR). – Coordinación entre sectores y niveles del gobierno para una respuesta rápida ante brotes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Vigilancia de animales (especialmente monos) que pueden actuar como reservorios en el ciclo silvestre. – Monitoreo de infecciones en poblaciones de <i>Culicoides paraensis</i> y otros (posibles) vectores. 	<ul style="list-style-type: none"> – Evaluación de cambios en los ecosistemas que favorecen la proliferación de vectores (deforestación, cambio climático, etc.).
Prevención y Control de Vectores	<ul style="list-style-type: none"> – Implementación de programas de control de vectores (eliminación de posibles, fumigación, uso de mosquiteros, repelentes, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> – Control de poblaciones de vectores en áreas silvestres y periurbanas. – Reducción de sitios de cría de <i>Culicoides paraensis</i>, relevamiento de la presencia de estados inmaduros en zonas húmedas y vegetación densa. 	<ul style="list-style-type: none"> – Promoción de prácticas agrícolas y de gestión de residuos que reduzcan los posibles sitios de cría de los vectores. – Implementación de estrategias de manejo de agua para evitar la acumulación en suelos y favorecer el desarrollo de las larvas.
Educación Comunitaria	<ul style="list-style-type: none"> – Campañas de concienciación sobre la prevención de picaduras y la importancia de eliminar criaderos. – Educación sobre los síntomas y la necesidad de atención médica temprana. 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación de veterinarios y profesionales de la salud en la identificación y manejo de casos. – Información sobre la importancia del control de vectores en áreas rurales y periurbanas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Educación sobre la importancia de la conservación ambiental y prácticas sostenibles que reduzcan el riesgo de transmisión. – Sensibilización sobre la relación entre actividades humanas y la proliferación de vectores.
Estudio de la Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> – Estudios sobre la epidemiología del virus, identificación de factores de riesgo en poblaciones humanas. – Investigación sobre los ciclos de transmisión del virus. 	<ul style="list-style-type: none"> – Estudio de la dinámica de transmisión del virus entre reservorios animales y vectores. – Análisis de la biología de <i>Culicoides paraensis</i> y otros vectores en zonas de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Impacto de la deforestación y la urbanización en la proliferación de vectores. – Alteración de la biodiversidad regional y su efecto en la dinámica de transmisión del virus.
Desarrollo de Intervenciones Médicas	<ul style="list-style-type: none"> – Desarrollo de diagnósticos rápidos, tratamientos efectivos y posibles vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Desarrollo de diagnósticos rápidos, tratamientos efectivos y posibles vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Adaptación de estrategias basadas en hallazgos científicos.

Material elaborado siguiendo los lineamientos propuestos por la Organización Mundial de la Salud para el manejo tripartito de zoonosis^{33,34}.

Comentarios finales

Históricamente, los brotes ocurren en la región amazónica, pero los territorios afectados se están expandiendo, y los brotes son más frecuentes. Varias causas se han señalado como probables. Algunas de las nuevas variantes generadas por reordenamiento genómico podrían exhibir mayor patogenicidad, la capacidad de replicación u otros cambios. En particular, investigaciones aún en curso surgieron que los numerosos brotes de fiebre del Oropouche ocurridos en la región de la Amazonia Brasileira desde 2022 hasta la actualidad se deben a una nueva variante³⁶.

Las perturbaciones antropogénicas, como la deforestación, la urbanización y la colonización de áreas nuevas, afectan la distribución del vector y la relación entre los ciclos urbano y silvestre. Además, el cambio climático afecta las temperaturas y los patrones de lluvia, alterando la dinámica poblacional del

vector e incrementando el riesgo potencial de transmisión de la enfermedad.

Si bien está demostrado que *C. paraensis* es un vector eficiente en la transmisión de este virus, no hay estudios actualizados sobre su distribución o estacionalidad en regiones endémicas de Oropouche, es imperioso abordar los aspectos biológicos más relevantes de esta especie en zonas afectadas para poder diseñar y establecer estrategias de control integradas en caso de la aparición de problemas sanitarios.

La complejidad de la situación de la fiebre del Oropouche en las Américas requiere claramente un abordaje interdisciplinar, en el marco de Una Salud, que aborde el diagnóstico, los determinantes relacionados a la biología de vectores y hospederos, y la actividad humana³⁷. En el contexto de emergencia de una enfermedad, el empleo de herramientas de la epidemiología matemática como el modelado de la propagación de las en-

fermedades infecciosas pueden aportar a la comprensión del problema³⁸. En particular, para establecer el rol de los diferentes mecanismos que influyen en la expansión y dinámica la fiebre del Oropouche, ofrecer estimaciones del riesgo y describir posibles escenarios de su evolución.

La falta de un diagnóstico exacto en hospitales y centros de salud dificulta la adecuada notificación epidemiológica, razón por la cual el número de casos es estimado y se considera inferior a lo que probablemente esté ocurriendo en la población, especialmente en la región amazónica endémica.

Agradecimientos

MMA es becaria posdoctoral del CONICET y PB es miembro de la Carrera de Investigador Científico de CONICET.

Addendum

Recientemente el 17 de Julio de 2024, debido a diversos hallazgos de laboratorio en Brasil en neonatos, la OPS publicó *Directrices para la Detección y Vigilancia de Oropouche en posibles casos de infección vertical, malformación congénita o muerte fetal*³⁹. El 25 de Julio, el Ministerio de salud de Brasil confirmó la muerte de dos mujeres menores de 30 años, sin comorbilidades, por fiebre de Oropouche, tratándose de los primeros casos mortales de la literatura.

Bibliografía

- Pereira RS, Colangelo JF, Souza PG, Carvalho LGFd, Nizer WSdC, Lima WG. Epidemiological aspects of the Oropouche virus (Orthobunyavirus) in South America: A systematic review. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2022;51(1):166-84.
- Romero-Alvarez D, Escobar LE, Auguste AJ, Del Valle SY, Manore CA. Transmission risk of Oropouche fever across the Americas. *Infect. Dis. Poverty.* 2023;12(1):47.
- Mendez-Andrade A, Ibanez-Bernal S. An updated catalogue of biting midges of the genus *Culicoides* Latreille, 1809 (Diptera, Ceratopogonidae) of Mexico and their known distribution by state. *ZooKeys.* 2023;1167:1-47.
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Oropouche en la Región de las Américas, 2 de febrero del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-2-febrero-2024>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Oropouche en la Región de las Américas, 9 de mayo del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-9-mayo-2024>
- Travassos da Rosa JF, de Souza WM, Pinheiro FP, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, Nunes MRT. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(5):1019-30.
- Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche Fever: A Review. *Viruses.* 2018;10(4):175.
- Romero-Alvarez D, Escobar LE. Emergent viruses in America: The case of Oropouche virus. *Int J Infect Dis.* 2018;73:98.
- Wesselmann KM, Postigo-Hidalgo I, Pezzi L, et al. Emergence of Oropouche fever in Latin America: a narrative review. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e439-e452.
- Files MA, Hansen CA, Herrera VC, Schindewolf C, Barrett ADT, Beasley DWC, Bourne N, Milligan GN. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):38.
- Chiang JO, Azevedo RS, Justino MCA, Matos HJ, Cabeça HLS, Silva SP, Henriques DF, Silva EVP, Andrade GSS, Vasconcelos PF, Martins LC, Azevedo RSS. Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? *J Neurovirol.* 2021;27(4):626-30.
- Cherry JD HG, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ, eds. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases 7th ed.* Philadelphia: Elsevier, 2014.
- Ciuoderis KA, Berg MG, Perez LJ, Hadji A, Perez-Restrepo LS, Aristizabal LC, et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2645-57.
- Chitre SD, Crews CM, Tessema MT, Plestyte-Butiene I, Coffee M, Richardson ET. The impact of anthropogenic climate change on pediatric viral diseases. *Pediatr Res.* 2024;95(2):496-507.
- Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, et al. First outbreak of Oropouche Fever reported in a non-endemic western region of the Peruvian Amazon: Molecular diagnosis and clinical characteristics. *Int J Infect Dis.* 2019;83:139-44.
- Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuária PC, et al. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. *J Clin Virol.* 2009;44(2):129-33.
- Ronderos MM, Spinelli GR, Lager I, Díaz F. La importancia sanitaria de los jejenes del género *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) en la Argentina. *Entomol Vect.* 2003;10:601-12.
- Borkent A, Spinelli GR. Neotropical Ceratopogonidae (Diptera: Insecta). In: Adis J, Arias JR, Rueda-Delgado G, and KM. Wantzen (Eds.): *Aquatic Biodiversity in Latin American.* 2007; Vol. 4. Pensoft, Sofia-Moscow, 198 pp.
- Ayala MM, Diaz F, Spinelli GR, Micieli MV, Ronderos MM. Redescription of immature stages of *Culicoides paraensis* (Goeldi) (Diptera: Ceratopogonidae), vector of the Oropouche virus. *Zootaxa.* 2022;5205:249-64.
- Mellor PS, Boorman J, Baylis M. *Culicoides* Biting Midges: Their Role as Arbovirus Vectors. *Annu. Rev. Entomol.* 2000;45:307-40.
- Feitoza LHM, de Carvalho LPC, da Silva LR, et al. Influence of meteorological and seasonal parameters on the activity of *Culicoides paraensis* (Diptera: Ceratopogonidae), an annoying anthropophilic biting midge and putative vector of Oropouche Virus in Rondonia, Brazilian Amazon. *Acta tropica.* 2023;243:106928.
- Pinheiro FP, Hoch AL, Gomes ML, Roberts DR. Oropouche virus. IV. Laboratory transmission by *Culicoides paraensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:172-6.

23. Ronderos MM, Spinelli GR, Diaz F. Ceratopogonidae (Diptera: Culicomorpha) species from Argentina. [fecha de acceso: junio/2024]. Disponible en: <https://biodar.unlp.edu.ar/ceratopogonidae/>
24. Wittmann EJ, Baylis M. Climate change: effects on Culicoides-transmitted viruses and implications for the UK. *Vet J.* 2000;160(2):107-117.
25. Quaglia AI, Blosser EM, McGregor BL, Runkel AE 4th, Sloyer KE, Erram D, Wisely SM, Burkett-Cadena ND. Tracking Community Timing: Pattern and Determinants of Seasonality in *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) in Northern Florida. *Viruses.* 2020;12(9):931.
26. Aybar CA, Juri MJ, De Grosso MS and Spinelli GR. Species diversity and seasonal abundance of *Culicoides* biting midges in northwestern Argentina. *Med Vet Entomol.* 2010;24:95-8.
27. Aybar CA, Juri MJ, Santana M, de Grosso MS and Spinelli GR. The spatio-temporal distribution patterns of biting midges of the genus *Culicoides* in Salta province, Argentina. *J. Insect Sci.* 2012;12:145.
28. Ewing DA, Cobbold CA, Purse BV, Nunn MA and White SM. Modelling the effect of temperature on the seasonal population dynamics of temperate mosquitoes. *J.Theor. Biol.* 2016;400:65-79.
29. Hoch AL, Roberts DR and Pinheiro FP. Host-seeking behavior and seasonal abundance of *Culicoides paraensis* (Diptera: Ceratopogonidae) in Brazil. *J Am Mosq Control Assoc.* 1990;6:110-4.
30. WHO – World Health Organization. Organización Mundial de la Salud. 2023; Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
31. Manrique-Saide P. Hacia el abordaje integral de las enfermedades transmitidas por vectores en el sur de México. *Salud Pública de México.* 2023;65:109-11.
32. Romero-Alvarez D and Escobar LE. Vegetation loss and the 2016 Oropouche fever outbreak in Peru. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2017;112:292-8.
33. Cediel Becerra NM, Machado DF, Pineda J, Cartín-Rojas A, Aguirre F. Crisis climática y Una Salud en Iberoamérica. *Rev Med Vet.* 2023;(46).
34. Sciancalepore S, Schneider MC, Kim J, Galan DI, Riviere-Cinnamond A. Presence and Multi-Species Spatial Distribution of Oropouche Virus in Brazil within the One Health Framework. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(6):111.
35. Gorla DE. Cambio climático y enfermedades transmitidas por vectores. *Medicina (Buenos Aires).* 2021;81:432-37.
36. Gomes Naveca F, Souza V, Nascimento V, Silva D, Nascimento F, Mejía M, et al. Emergence of a novel reassortant Oropouche virus drives persistent outbreaks in the Brazilian Amazon region from 2022 to 2024. *Virological.* 2024.
37. López Codina D. Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19. *Enfermedades Emergentes.* 2020;19:137-43.
38. Bergero P, Guisoni N. Modelo matemático de coinfección del Dengue y COVID-19 una primera aproximación. *Rev. Arg. Salud Pública.* 2021;13:e29.
39. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Directrices para la Detección y Vigilancia de Oropouche en posibles casos de infección vertical, malformación congénita o muerte fetal, 17 de julio del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-para-deteccion-vigilancia-oropouche-posibles-casos-infeccion-vertical>

In memoriam Dr. Rafael Vidal

Joan A. Caylà¹, Malú de Souza²

¹Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona, fuitB. Barcelona. ²Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

El Dr. Rafael Vidal Pla, "Rafel" o "Rafa" per a aquells que vam tenir el privilegi de conèixer-lo de prop, ens va deixar inesperadament el 19 d'octubre de 2024.

Pneumòleg i gran expert en Tuberculosi (TB), va desenvolupar la seva activitat professional primer com a resident a l'Hospital Vall d'Hebron, després al sanatori de Terrassa i, més tard, novament a Vall d'Hebron fins a la seva jubilació.

La meva relació professional amb en Rafel Vidal va ser llarga i fructífera. Va començar l'any 1986, quan ell va contribuir al desenvolupament del Programa de Prevenció i Control de la TB de Barcelona, i posteriorment va aportar el seu coneixement a nombrosos projectes d'investigació. Va ser, a més, el coordinador clínic de la Unitat Temàtica de TB (Unitat d'investigació en TB de Barcelona, UITB), creada l'any 1995.

Un capítol especial mereix la seva tesi doctoral sobre el contagi de la TB entre familiars de pacients, basada en dades que havia recollit durant anys. Gràcies a aquest treball, va poder identificar factors predictors de la transmissió de la TB que van contribuir a millorar el control de la malaltia. Va ser pioner en la creació de consultes monogràfiques, en els estudis de contactes i en el maneig dels casos de TB multidrogo-resistent. Sens dubte, es pot afirmar que el Dr. Rafel Vidal va ser un dels grans referents en el camp de la TB no només a Barcelona i Catalunya on va ser president de la Societat Catalana de Pneumologia, sinó a tota Espanya on va ser un dels fundadors del grup de "Tuberculosis y Infecciones Respiratorias" (Àrea TIR) de la "Sociedad Española de Neumología y Cirugía Española" (SEPAR).

També va ser un gran docent, despertant l'interès per aquesta malaltia en molts dels seus residents. Com diu la Dra. Malú de Souza: "El Dr. Vidal va ser qui em va despertar la passió per la TB durant la meva rotació de R4. Tota la meva trajectòria professional li dec a l'empenta que em va donar just quan vaig acabar l'especialitat de pneumologia."

En l'àmbit personal, la Dra. de Souza recorda: "En Rafa era una persona extraordinàriament amable, sempre disposat a escoltar amb paciència, i el seu somriure era constant. No el vaig veure mai enfadat, i mai no va semblar tenir enemics; al contrari, era una figura estimada per tothom. La seva calidesa i proximitat i el seu bagatge cultural feien que ens disputéssim seure al seu



costat durant els àpats del servei, on la seva inesgotable col·lecció d'anècdotes sempre ens mantenia entretinguts. L'he considerat sempre, no només el meu mestre en la medicina, sinó també en la vida".

Un cop tots dos ens vam jubilar, la nostra relació es va tornar més personal. Vam començar a fer caminades per llocs de mitja muntanya a Catalunya, on aprofitàvem per parlar, no només de TB, sinó també de molts altres temes, Sort i el Pallars inclosos. Recordàvem amb afecte, per exemple, el congrés de l'any 1988 a Dubrovnik, i la caminada que vam fer, juntament amb la seva esposa Andrea, pel pont antic de la veïna ciutat de Mostar que simbolitzava la convivència entre musulmans i cristians i que desgraciadament va ser destruït uns anys després durant la guerra dels Balcans.

El llegat del Dr. Rafel Vidal és immens, tant pels avenços mèdics que va impulsar com per les vides que va tocar amb la seva humanitat i saviesa. La seva pèrdua deixa un buit enorme, però la seva empremta romandrà per sempre en aquells que vam tenir la fortuna d'aprendre'n, no només com a metges, sinó també com a persones.

Malauradament, ens ha deixat massa aviat. Han quedat pendents excursions, ensenyances i trobades.

Descansa en pau, Rafa.

Organizado por

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



Barcelona,
11 y 12 de
Noviembre de
2024

XXVIII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Estudios en curso (I)

TB & VIH

Mirando más allá de la TB

TB en situaciones complejas

Estudios en curso (II)

**Innovaciones y avances en epidemiología
molecular y genómica en estudios de contactos**

Cribajes y estudio de contactos

La tecnología en el estudio y manejo de la TB



Unidad de Investigación en Tuberculosis de
Barcelona

Programa XXVIII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

11 de noviembre de 2024

- 9,00-11,00 h **MESA: Estudios en curso (I)**
Moderadores: Joan A. Caylà, M. Luisa Aznar
- Incidencia de TB en contactos de pacientes con TB**
Àngels Orcau / Jesús Ospina
- Evolución TB en España ¿Se alcanzarán los objetivos End TB?**
Teresa Rodrigo
- Resultados proyecto MYNOTUB**
Fernando Alcaide
- La inteligencia artificial aplicada a la investigación**
Manel Ramos
- 11,00-11,30 h **Pausa**
- 11,30-13,30 h **MESA: TB & VIH**
Moderadores: Andrés Marco, Virginia Pomar
- TB y VIH en niños**
Pablo Rojo
- COVID y VIH**
María Velasco
- Actualización de la TB y tratamiento antirretroviral**
Miguel Torralba
- TB y VIH en Puerto Rico**
Ruth N. Moro
- 13,30-15,00 h **MESA: Mirando más allá de la TB**
Moderadores: M. Luiza de Souza, Luis Anibarro
- Manejo de los pacientes después de curar la TB**
José A. Caminero
- TB y trastornos de Salud Mental. La experiencia desde Serveis Clínics**
Xavier Casas / Gastón Auguste
- Factores asociados a prolongación del tratamiento de la TB**
Eva Tabernero

Micobacterias: más allá de un problema respiratorio

B. Vanessa Déniz

15,00-16,00 h Comida

16,00-18,00 h MESA: TB en situaciones complejas

Moderadores: David de la Rosa, Fernando Ruiz

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

Andrii Dudnyk

TB en poblaciones vulnerables durante la pandemia de COVID-19. Análisis en las prisiones de Perú

Cesar Ugarte

Nueva guía clínica de TB MDR de SEPAR & SEIMC

Adrián Sánchez-Montalvá

TB en trasplantados de órgano sólido

Asunción Moreno-Camacho

12 de noviembre de 2024

- 09,00-11,00 h **MESA: Estudios en curso (II)**
Moderadores: Montserrat Garrigó, Pere Godoy
- Estudio del perfil inmunológico de la respuesta celular local y sistémica frente a *Mycobacterium tuberculosis***
Irene Latorre
- Detección rápida de *M. tuberculosis complex* y resistencia a rifampicina e isoniazida mediante Standard™ M10 MDR-TB**
Lucía Fernández
- Comparación entre el aspirado bronquial y el lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la TB pulmonar**
M. Teresa Tórtola
- Aspectos destacados, resultados y lecciones del proyecto SMA-TB**
Cristina Vilaplana

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

11,30-13,00 h **MESA: Innovaciones y avances en epidemiología molecular y genómica en estudios de contactos**

Moderadores: Pere J. Cardona, Cristina Pitart

Retos y avances en la estrategia de epidemiología genómica de la TB en Cataluña (TB-SEQ)

Elisa Martró

Innovaciones en epidemiología genómica: velocidad, precisión, análisis clínico e interterritorial

Darío García de Viedma

Entendiendo la diversidad genética de Mtb para el tratamiento y control de la tuberculosis

Iñaki Comas

13,00-15,00 h **MESA: Cribajes y estudio de contactos**

Moderadores: Antoni Soriano-Arandes, José A. Martínez

Estudios de contactos en menores convivientes: ejes de desigualdades. Barcelona 2003-2022

Raquel Prieto

Cribajes en poblaciones de riesgo

M. Ángeles Jiménez

Cribaje de TB en niños desnutridos

Joan Martínez

Adenitis por MNT: cohorte de >300 niños con enfermedad confirmada en España, 1996-2023

Antoni Noguera

15,00-16,00 h **Comida**

16,00-18,00 h **MESA: La tecnología en el estudio y manejo de la TB**

Moderadores: Antonio Moreno, José A. Domínguez-Alonso

Modelización computacional de la dinámica de las lesiones tuberculosas en pulmón: del modelo animal al humano

Fernando Muñoz

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

Mario Bravo

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

Laura Moretó

Oportunidades para el diagnóstico de la TB en Atención Primaria

Clara Flamarich / Silvia Barro

DÍA 11

MESA: Estudios en curso (I)

Moderadores: **Joan A. Caylà.** *fuiTB. Barcelona.*

M. Luisa Aznar. *Servicio de Enf. Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Incidencia de TB en una cohorte de contactos infectados de pacientes con TB en Cataluña

Joan Pau Millet¹, Jesús E Ospina¹, Mario Bravo¹, Ignasi Parrón², Àngels Orcau³, Raquel Prieto¹, Alberto García Basteiro⁴, Albert Despuig⁵, Laura Clotet⁵, Joan A Caylà³, Pere Godoy⁶ por el grupo de estudio de la TB y sus contactos en Cataluña

¹Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ²SVE Barcelonès Nord-Maresme. Agència de Salut Pública de Catalunya. ³Fundació de la Unitat de Investigació de TB de Barcelona. ⁴IS Global. Hospital Clínic de Barcelona. ⁵SVE Vallès Occidental-Vallès Oriental. ⁶SVE Lleida.

Correspondencia:

Àngels Orcau

E-mail: aorcau@gmail.com

Jesús Ospina

E-mail: jospina@aspb.cat

La incidencia de tuberculosis (TB) entre los contactos recientemente infectados de casos con TB pulmonar es muy superior a la de la población general. En estudios realizados en Holanda y la ciudad de Barcelona, las incidencias de TB observadas entre los contactos infectados que no habían realizado el tratamiento de la infección llegaron a 355/100.000 y 1.100/100.000 personas año de seguimiento^{1,2}.

En un estudio realizado en Catalunya en 2013, la prevalencia de infección tuberculosa latente entre los 10.218 contactos estudiados fue de 32,3%, siendo superior entre los contactos convivientes (44,3%) y se asociaba a factores de los casos índices (TB pulmonar, baciloscopia de esputo positiva, tabaquismo, lesiones cavitadas) y de los contactos (inmigrantes, hombres y mayor edad)³.

En 2019 se inició un nuevo estudio que tenía como uno de los objetivos principales determinar la incidencia de TB y los factores de riesgo de evolución a TB en una cohorte de contactos infectados de casos de TB pulmonar. La población de estudio fue los casos de TB pulmonar diagnosticados en Catalunya entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de junio de 2021 y aquellos contactos que al final del estudio resultaron infectados. Los contactos se siguieron hasta el 30 de septiembre de 2023. Para conocer el estado de cada contacto al final de seguimiento se cruzó la base de contactos con el registro de TB de Catalunya para detectar aquellos que hubieran desarrollado TB. También se consultó el registro central de asegurados de Catalunya para conocer el estado vital de cada contacto al final del seguimiento clasificándose como: caso de TB, vivo, fallecido, trasladado, perdido. El tiempo de seguimiento se calculó entre la fecha de inicio del tratamien-

to del caso índice y la fecha de censura de cada contacto o el 30/9/2023. Se consideró caso incidente de TB aquel caso que se diagnosticó a partir de los 3 meses del diagnóstico del caso índice y aquellos casos menores de 5 años independientemente del momento del diagnóstico. Los casos de TB de 5 o más años diagnosticados antes de los tres meses se consideraron casos co-prevalentes y se excluyeron del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo de las principales variables de los casos índice y sus contactos infectados. Se calculó la densidad de incidencia en personas /año (PY) general y para las principales variables independientes de los contactos. También se calcularon las curvas de Kaplan-Meier con el test de log-rank. A nivel multivariado se realizó un análisis de supervivencia con regresión de Cox y cálculo de los *hazard ratio* con el IC95%.

La población de estudio la formaron 538 casos de TB pulmonar y 1.632 contactos infectados. Al final del seguimiento de detectaron 117 casos de TB de los cuales 63 se clasificaron como co-prevalentes y 54 incidentes. La incidencia global fue de 1.054,0 casos por 100.000 personas año de seguimiento. Si restringimos el cálculo a los de 5 o más años llega a 390,4 casos por 100.000 PY. En las Figuras 1 y 2 se muestra la densidad de incidencia y las curvas de Kaplan-Meier por edad. La ponencia presentará más información sobre la descriptiva de los casos además de los resultados del análisis multivariado donde se mostrarán los factores predictores de evolución a TB entre los contactos.

La importante carga de TB que sufren los contactos de casos de TB hace necesario invertir importantes recursos de salud pública para detectar los infectados y tratarlos adecuadamente.

Figura 1.

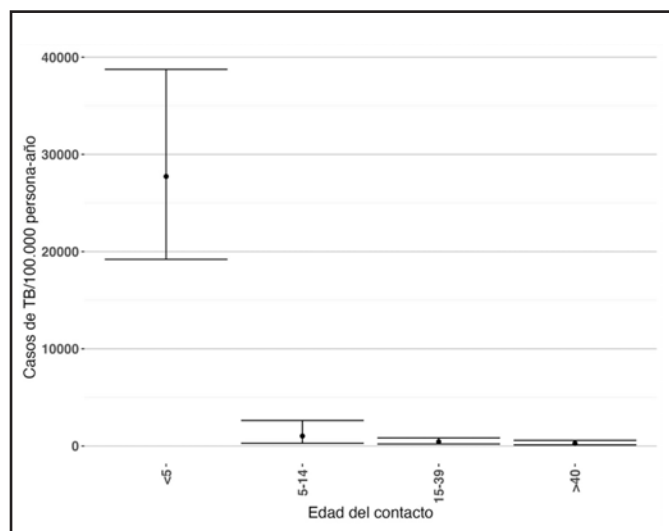
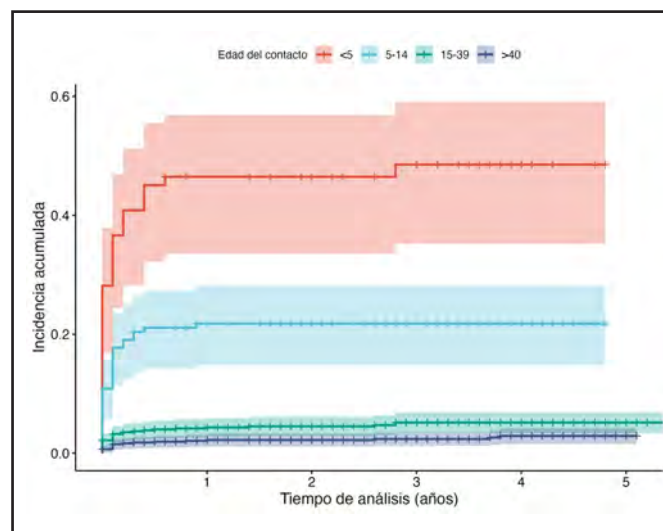


Figura 2.



Bibliografía

1. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, Cobelens F, van den Hof S. Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1420-28.
2. Martín-Sánchez M, Bruguera S, de Andrés A, Simon P, Gorrindo P, Ros M, *et al*. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients. *PLoS ONE*. 2019;14(4): e0215322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215322>
3. Godoy P, Caylà JA, Carmona G, Camps N, Álvarez J, Alsedà M, *et al*. Smoking in tuberculosis patients increases the risk of infection in their contacts. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(6):771-6.

Evolución de la TB en España: ¿se alcanzarán los objetivos de la estrategia End TB?

Teresa Rodrigo^{1,2,3}, Joan P. Millet^{1,2,3,4,5}, Mario Bravo⁵, Eva María Tabernero^{1,6}, Joan A. Caylà³ y grupo de trabajo de los programas de prevención y control de tuberculosis de las comunidades autónomas*

¹Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias no Tuberculosas (PII-TB&MNT) de SEPAR. Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. ³Barcelona Tuberculosis Research Unit Foundation (fuiTB). Barcelona. ⁴Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. ⁵Serveis Clínics de Barcelona. Barcelona. ⁶Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo.

Correspondencia:

Teresa Rodrigo

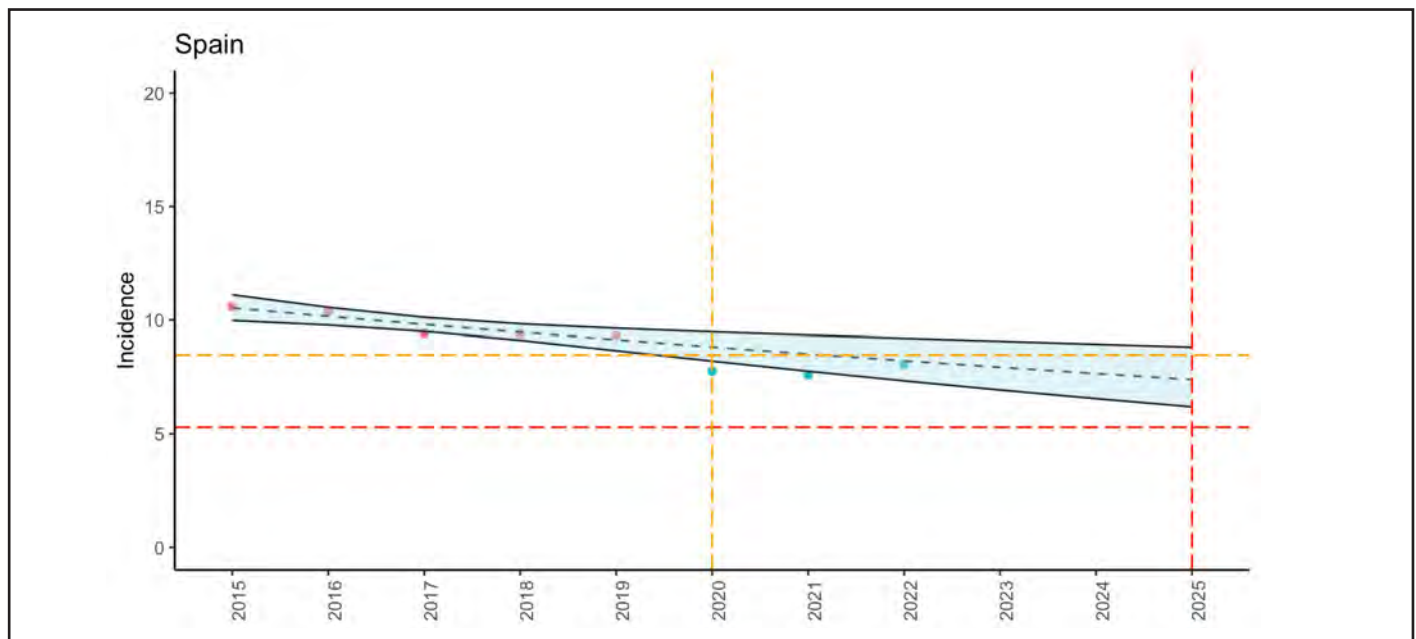
E-mail: pii_tb_teresa_rodrigo@separ.es

Introducción

La elevada morbilidad y mortalidad de la Tuberculosis (TB) es la consecuencia de la ausencia o la poca efectividad de los Programas de Prevención y Control de la TB (PPCTBs) en muchos contextos. Esta situación propició que la OMS impulsara en 2015 la *End TB Strategy*¹. Desafortunadamente, la pandemia COVID-19 supuso una disminución importante del personal dedicado a TB

y a los servicios de salud en general^{2,3}. Por esta razón, se planteó el presente estudio cuyos objetivos fueron: a) estudiar la evolución de la incidencia de TB en España; b) valorar la variación de las tasas de incidencia pre-Covid y post-Covid; c) analizar si se están alcanzando los objetivos de la *End TB Strategy* de la OMS y d) valorar la situación de los principales indicadores de control solicitados a las CCAA.

Figura 1. Curva exponencial ajustada a la evolución pre-COVID (2015-2019) y su proyección hacia el año 2025 en España con un intervalo de confianza del 90%. Probabilidad del 0%.



Material y método

Se recogió la incidencia cruda de casos de TB por 100.000 habitantes publicadas por la RENAVE desde el año 2015 hasta el 2022 en España⁴. Se calculó el declive total del periodo y el esperado según los quinquenios de la *End TB Strategy*, estimándose la recta de tendencia lineal y si la diferencia entre ambos era significativa.

A fin de determinar la probabilidad de alcanzar los objetivos sobre incidencias de la *Strategy* en el 2025 en España y las CCAA, se ajustó una curva exponencial de los datos anteriores al período de pandemia y se proyectó con el modelo hasta 2025 utilizando un intervalo de confianza del 90%.

Resultados

Tras ajustar la curva exponencial la probabilidad de alcanzar el objetivo de incidencia de la OMS-2025 en España según la tendencia global de años prepandémicos fue, con una certeza del 90%, del 0%, con un R² de 0,84 en la curva ajustada. Las probabilidades de las tres CCAA más pobladas, Andalucía, Cataluña y Madrid, fueron del 15,9%, 0% y 13,7%, respectivamente, y las mayores probabilidades fueron de Navarra, País Vasco y Castilla-León, con un 79,1%, 43,4% y 19,7%, respectivamente. Se observó que Navarra y País Vasco fueron las únicas regiones que mostraron un aumento significativo de incidencia.

Conclusiones

La incidencia de TB en España durante el periodo 2015-2022 disminuyó en un 23,8%, posiblemente influido por un subregistro

en los primeros años de la pandemia, pero, aun así, este declive junto con el incremento observado en 2022 no será suficiente para alcanzar el objetivo de la *End TB Strategy* de disminución de la incidencia para el 2025.

Para alcanzar los objetivos de *End TB Strategy* para 2030 y 2035 debería mejorarse la vigilancia, las medidas de prevención y control de la TB y disponer de personal suficiente y experimentado. Se necesita consensuar la homogeneidad entre las CCAA para cumplimentar la información de los casos notificados y mejorar la coordinación y la calidad de los datos recogidos en la base nacional y disponer de información fiable sobre la situación de la TB en España.

Bibliografía

1. World Health Organization. *End TB Strategy*. Geneva, 2015 En: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1>
2. Philip C. Hopewell, Lee B. Reichman, Kenneth G. Castro. Parallels and Mutual Lessons in Tuberculosis and COVID-19 Transmission, Prevention, and Control. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):681-6.
3. Migliori G, Thong P, Akkerman O, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2709-12.
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). *Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Años del 2015 al 2022*. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. En: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Tuberculosis.aspx

Proyecto MYNOTUB. Resultados preliminares

Fernando Alcaide^{1,2}, Jaime Esteban³, Diego Domingo⁴, Miguel Santín^{5,6} y Grupo de Estudio MYNOTUB

¹Servicio de Microbiología. IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge. ²Departament de Patologia y Terapèutica Experimental. Universitat de Barcelona. ³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. ⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge. ⁶Departament de Ciències Clínicas. Universitat de Barcelona. FUITB. GEIM. Barcelona.

Correspondencia:

Fernando Alcaide

E-mail: falcaide@bellvitgehospital.cat

Introducción

Las MNT (micobacterias no tuberculosas), son cerca de 200 especies del género *Mycobacterium* ampliamente distribuidas en el ambiente y producen, sobre todo, infecciones pulmonares, pero también extrapulmonares, e infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. En conjunto, las infecciones por MNT representan un reto clínico, ya que en contraste con *M. tuberculosis*, su aislamiento en muestras clínicas no siempre implica enfermedad, requieren tratamientos prolongados, y las tasas de curación son sub-óptimas.

En España, al tratarse de enfermedades cuya declaración no es obligatoria, no existen datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos globales, y por ello se creó el proyecto MYNOTUB.

Objetivos

Determinar la frecuencia y patogenicidad de las MNT en España, así como la respuesta al tratamiento y pronóstico. Determinar e incrementar la eficacia del MALDI-TOF en la identificación de MNT. Conocer la sensibilidad a los fármacos en las MNT más relevantes. Comparar la capacidad de formación de biopelícula de MNT clínicamente significativos y sin significación, y evaluar la actividad *antibiofilm* de extracto crudo de *Methylobacterium* sp. asociado con distintos antibióticos.

Material y método

Estudio prospectivo-retrospectivo (2019-24) de todos los pacientes con algún aislamiento de MNT en 24 centros de 10 CCAA de España. Se registraron los datos clínico-epidemiológicos, analíticos y de evolución (eCRD) y se llevó a cabo un estudio microbiológico de identificación (MALDI-TOF, PCR-hibridación), sensibilidad a los fármacos y mecanismos de resistencia, así como la formación de *biofilms in vitro*.

Resultados

Se han registrado 531 casos de 21 centros de los 24 participantes de 10 CC AA (2019-Octubre 2024). Los tres centros con

más registros han sido el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid (n = 183; 34,5%), Hospital Universitario de Bellvitge de Hospitalet de Llobregat (n = 71; 13,4%) y Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid (n = 61; 11,5%).

La mediana de edad fue de 67 años y el 54,5% fueron mujeres. El 89,5% fueron pacientes autóctonos (nacidos en España) y el resto (n = 55) procedentes de 29 países: 12 de Hispanoamérica, 5 de África, 3 de Asia y 9 de Europa. El 37,4% eran exfumadores, el 10,8% fumadores activos, teniendo el 6,3% criterios de enolismo. El 91,2% tenían afectación pulmonar, destacando los antecedentes de EPOC (30,1%). El 71,1% tenían alteración en la Rx de tórax con infiltrados (47,2%), patrón intersticial (35,1%), lesiones cicatriciales/destrucción pulmonar (33%), nódulos (29,2%) y cavitación (10,4%). En el 93,6% de los casos tuvieron alteraciones en el TAC de tórax. El 97,5% de los casos de infección extrapulmonar y el 45,5% de los pulmonares fueron significativos. Se identificaron 35 especies de MNT, siendo *M. avium* la más aislada, seguida de *M. abscessus* y *M. intracellulare*. El 64,1% de *M. abscessus* fueron patológicos y el 55,6% y 47,3% de *M. chimaera* y *M. avium*, respectivamente. El MALDI-TOF identificó correctamente todas las MNT realizadas (272). La curación se observó en el 45,1% de los casos, fallecieron (por cualquier causa) el 11,7%, detectándose recurrencia en el 6,9% y recaída en el 2,2%. Las resistencias a los macrólidos en *M. abscessus* subsp. *abscessus* se debieron a mutaciones en el gen *erm* (41). En las micobacterias de crecimiento lento, se apreció una resistencia global a los fármacos ligeramente superior en *M. chimaera* respecto a *M. intracellulare* y, sobre todo, en comparación con *M. avium*, salvo a la claritromicina. En los estudios experimentales se demostró que el recubrimiento de materiales poliméricos con un extracto de *Methylobacterium* sp. disminuía la formación de *biofilm* de forma significativa de *M. chimaera*.

Conclusiones

Las infecciones por MNT son frecuentes y clínicamente significativas en múltiples zonas de España. Destaca *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. abscessus*, que fueron las especies más frecuentes, mostrando esta última un elevado índice de resistencia a los

antimicrobianos. El MALDI-TOF, ha demostrado ser un método útil para identificar la inmensa mayoría de las MNT de forma rápida, sencilla y económica a partir tanto de cultivos sólidos como líquidos. Por otro lado, se han obtenidos evidencias de que el extracto de *Methylobacterium* sp. disminuye la formación de *biofilm* de forma significativa en *M. chimaera*.

Grupo de Estudio MYNOTUB (orden alfabético por comunidades autónomas)

Andalucía: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (Verónica González Galán, María Aznar, Ana Gómez, Rafael Luque Márquez), Hospital Costa del Sol, Marbella (Ana María Correa Ruíz, Alfonso del Arco Jiménez); *Aragón*: Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza (Juan Sahagún Pareja, Assía Achkir), Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (Jesús Viñuelas Bayon, Natalia Burillo Navarrete, Sara Sanz Sanz, Blanca Fortuño Cebamano, Carlos Luis Martín de Vicente); *Asturias*: Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Juan José Palacios Gutiérrez, Marta María García Clemente); *Cataluña*: Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí (Josefina Sabrià Mestres, Lydia Luque Chacón, Concepción Cañete Ramos, Miguel Ángel Benítez Merelo), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (Adrián Sánchez Montalvá, María Teresa Tórtola Fernández) Hospital Sant Joan de Déu de Espluges (Antoni Nouera Julian, Amadeu Gené Giralt, Aina Martínez Planas), Hospital del Mar-Laboratori de referencia de Catalunya, Barcelona (Francisca Sánchez Martínez,

Sandra Esteban, Marisol Domínguez Álvarez), Parc Sanitari Sant Joan de Déu, San Boi (Araceli González Cuevas, Laura Muñoz López), Hospital de Viladecans (M.^a Mercedes Palau Benavent), Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Erika Inés García de Cara, Neus Vila Olmo, María Desamparados Grijota Camino, Miguel Santín Cerezales, Fernando Alcaide Fernández de Vega); *Comunidad Valenciana*: Hospital General Universitari de Valencia (Francisco Sanz Herrero, María del Remedio Guna Serrano), Hospital General Universitario de Alicante (Esperanza Merino de Lucas, Adelina Gimeno Gascón); *Galicia*: Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (Ana María Sáez López, Luis Anibarro García, Ana Chouza Piñeiro), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Enrique Míguez Rey, María Paz Valiño López, María Begoña Fernández Pérez (Microbiología); *Islas Baleares*: Hospital Son Llàtzer, Mallorca (Carmen Gallegos Álvarez, Araceli Muñoz Vidal); *Islas Canarias*: Hospital Universitario de Canarias, Tenerife (María Lecuona Fernández, Isabel Suárez Toste); *Madrid*: Hospital Universitario IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid (Jaime Esteban Moreno, Nerea Carrasco, M.^a Carmen Muñoz Egea), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (Diego Domingo García, Rosa María Girón Moreno), Hospital la Paz-Carlos III- Cantoblanco, Madrid (Carlos Toro Rueda, Fernando Baquero-Artigao), Hospital del Niño Jesús (José Ramón Villa Asensi, Belén Hernández Milán), Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid (María Jesús Ruiz Serrano, Paloma Gijón Vidaurreta, Elena Rincón López); *Navarra*: Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (José Leiva León, José Ramón Yuste Ara).

La inteligencia artificial aplicada a la investigación

Manel Ramos

Postgrado IA en Metodología de la Investigación y Docencia. UB. ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Manel Ramos

E-mail: mramos@clinic.cat

Definición de IA generativa

La inteligencia artificial generativa (IA generativa) es una rama especializada de la inteligencia artificial que se centra en la creación de modelos capaces de generar nuevos datos que son similares a los datos en los que fueron entrenados. A diferencia de los modelos discriminativos, que se utilizan para clasificar o predecir a partir de datos existentes, los modelos generativos aprenden la distribución subyacente de los datos de entrenamiento para producir contenido original. Esto incluye

la generación de imágenes, texto, audio y otros tipos de datos que mantienen coherencia y realismo con respecto al conjunto de datos original.

Los avances en IA generativa han sido impulsados por el desarrollo de arquitecturas de redes neuronales avanzadas, como las redes generativas antagónicas (GAN), los autoencoders variacionales (VAE) y los modelos de Transformadores. Estos modelos han demostrado una capacidad impresionante para generar contenido que puede ser difícil de distinguir del producido por

humanos. Por ejemplo, en el procesamiento del lenguaje natural, modelos como GPT-3 y GPT-4 han sido capaces de generar texto coherente y contextualmente relevante.

La IA generativa abarca diversas técnicas y modelos, cada uno con características y aplicaciones específicas. La clasificación de la IA generativa se puede realizar en función de las arquitecturas y enfoques utilizados para generar nuevos datos. La elección del modelo generativo depende de la aplicación específica, la naturaleza de los datos y los recursos disponibles. Cada enfoque tiene sus ventajas y limitaciones en términos de capacidad de generación, complejidad computacional y facilidad de entrenamiento. Comprender estas diferencias es esencial para seleccionar la técnica adecuada y obtener resultados óptimos en proyectos de IA generativa.

Uso de la IA generativa en investigación médica

La integración de la IA generativa en la investigación médica requiere una colaboración interdisciplinaria, combinando el conocimiento médico con la experiencia en inteligencia artificial. Con un enfoque responsable y ético, la IA generativa tiene el potencial de revolucionar la medicina y mejorar significativamente los resultados en salud. La aplicación de la IA generativa en la investigación médica ha abierto nuevas fronteras en el diagnóstico, tratamiento y comprensión de enfermedades. En el descubrimiento de fármacos, la IA generativa permite diseñar nuevas moléculas con propiedades farmacológicas deseadas. Modelos generativos pueden explorar vastos espacios químicos, proponiendo estructuras moleculares que podrían interactuar eficazmente con dianas biológicas específicas. Además, la IA generativa se utiliza en la predicción y modelado de estructuras proteicas. En genética, los modelos generativos ayudan en la simulación de secuencias genómicas y la identificación de variaciones genéticas asociadas con enfermedades. Esto es particularmente útil en estudios de asociación genómica, donde los datos sintéticos pueden complementar conjuntos de datos limitados. La IA generativa también ha demostrado utilidad en la personalización de tratamientos. Al modelar respuestas individuales a terapias basadas en datos genómicos y clínicos, es posible predecir la eficacia de medicamentos en pacientes específicos, avanzando hacia una medicina más personalizada.

Riesgos del uso de la IA generativa en investigación médica

Aunque la IA generativa ofrece ventajas significativas, su uso en la investigación médica conlleva riesgos que deben ser gestionados cuidadosamente. Uno de los principales riesgos es *la generación de datos inexactos o engañosos*. Los modelos generativos pueden producir información que parece realista pero que carece de validez clínica, lo que puede conducir a

diagnósticos erróneos o tratamientos inapropiados si no se verifica adecuadamente. La *introducción de sesgos* además de *la falta de transparencia e interpretabilidad* de los modelos generativos complica su integración en la práctica médica. La *privacidad y seguridad de los datos* también son preocupaciones importantes. Aunque los datos sintéticos pueden ayudar a proteger la información de los pacientes, existe el riesgo de que modelos mal diseñados filtren información sensible o permitan la reidentificación de individuos. El *uso malicioso o indebido* de la IA generativa es otro riesgo, o la *dependencia excesiva en la IA* puede reducir la competencia clínica y el juicio crítico de los profesionales de la salud. Es fundamental mantener un equilibrio, utilizando la IA como herramienta de apoyo y no como sustituto del conocimiento y experiencia humana.

Para mitigar estos riesgos, es esencial implementar marcos éticos y regulaciones claras. Esto incluye la validación rigurosa de modelos, la transparencia en metodologías, la supervisión humana en decisiones críticas y la educación continua de profesionales sobre las capacidades y limitaciones de la IA. La colaboración interdisciplinaria entre tecnólogos, médicos, bioéticos y reguladores es clave para desarrollar prácticas seguras y efectivas. Al abordar proactivamente estos desafíos, se puede aprovechar el potencial de la IA generativa mientras se protegen los derechos y bienestar de los pacientes.

Potenciales usos de la IA generativa en el campo de las enfermedades infecciosas

La IA generativa ofrece oportunidades innovadoras para abordar desafíos en el campo de las enfermedades infecciosas. Uno de los usos más prometedores es en el *descubrimiento y diseño de antimicrobianos*. Con el aumento de la resistencia a los antibióticos, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos. Los modelos generativos pueden explorar vastos espacios químicos para identificar y diseñar moléculas con potencial actividad contra patógenos resistentes.

En la *vigilancia epidemiológica*, la IA generativa puede simular la propagación de patógenos, ayudando a predecir brotes y evaluar el impacto de intervenciones de salud pública. Al generar escenarios hipotéticos, los investigadores y autoridades sanitarias pueden prepararse mejor para emergencias sanitarias y optimizar la asignación de recursos.

La *mejora de diagnósticos* es otra área donde la IA generativa puede ser instrumental. Al generar imágenes médicas sintéticas de pacientes con enfermedades infecciosas, es posible entrenar modelos de aprendizaje profundo para detectar y clasificar infecciones con mayor precisión. Esto es particularmente útil en regiones con recursos limitados, donde los datos de entrenamiento pueden ser escasos.

En el *estudio de la evolución de patógenos*, los modelos generativos pueden predecir mutaciones y cambios genómicos, ayudando a anticipar la aparición de cepas más virulentas o

resistentes. Esto es crucial para enfermedades como la influenza o el VIH, donde las mutaciones rápidas pueden afectar la eficacia de vacunas y tratamientos.

La IA generativa también puede contribuir al *desarrollo de vacunas*, modelando respuestas inmunes y optimizando antígenos para inducir una protección más efectiva. Al simular interacciones entre el sistema inmunológico y patógenos, es

posible acelerar el diseño de vacunas y reducir la dependencia de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

En el ámbito de la *educación y entrenamiento médico*, la IA generativa puede crear casos clínicos sintéticos y escenarios de simulación para mejorar la formación de profesionales de la salud en el manejo de enfermedades infecciosas.

MESA: TB & VIH

Moderadores: **Andrés Marco.** Programa de Salud Penitenciaria del Instituto Catalán de la Salud. Barcelona.
Virginia Pomar. Unidad de Enf. Infecciosas. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

COVID-19 y VIH

María Velasco Arribas

Servicio de Enf. Infecciosas. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.

Correspondencia:

María Velasco

E-mail: mvarribas@gmail.com

Interacción entre COVID-19 y VIH

Desde la aparición del SARS-CoV-2 se ha debatido la interacción entre estas dos pandemias. Las personas que viven con el VIH (PVIH) constituyen una población de interés particular debido a sus posibles riesgos aumentados frente a infecciones oportunistas incluida la tuberculosis (TB) y su vulnerabilidad inmunológica.

Impacto del VIH en la evolución de la COVID-19

Estado inmunológico y progresión de COVID-19

Las PVIH con recuentos de CD4+<200 células/ μ L o sin terapia antirretroviral (TAR) tienen una mayor probabilidad de desarrollar una COVID-19 más severa, con mayor tasa de hospitalización, progresión a neumonía grave y mayor mortalidad. Por el contrario, las PVIH que mantienen un control inmunológico adecuado con tratamiento antirretroviral presentan un riesgo similar al de la población general.

Eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en PVIH

Las vacunas han mostrado ser eficaces en la prevención de la COVID-19 grave en la población general, incluidas las PVIH. Sin embargo, la respuesta inmunológica a las vacunas en PVIH puede estar atenuada en individuos con inmunosupresión severa. Aunque las PVIH en tratamiento antirretroviral estable parecen generar una buena respuesta inmunológica tras la vacunación, aquellas con recuentos bajos de CD4 o sin TAR pueden experimentar una menor seroconversión. En estos casos, se ha recomendado la administración de dosis de refuerzo para mejorar la protección.

Impacto de la COVID-19 en la evolución del VIH

La pandemia de COVID-19 impactó también en control de la infección por VIH en la interrupción del tratamiento antirretroviral y en el retraso en el diagnóstico de VIH.

Coinfección VIH, COVID-19 y tuberculosis

Aumento de la incidencia de TB asociada al VIH

La pandemia de COVID-19 provocó un retroceso en los avances logrados en la lucha contra la TB por las interrupciones en los programas de detección de TB, el acceso reducido a tratamiento y la sobrecarga de los sistemas de salud. Sin embargo, los datos de incidencia de tuberculosis en PVIH son algo diferentes a los de población general, siendo algo menor en PVIH según el registro de hospitalización en España (CMBD). Esto habla del impacto de mantener el seguimiento de la infección por VIH, aunque este haya sido irregular. Del mismo modo los datos del Informe Global de Tuberculosis de la OMS indica que la incidencia de casos y de mortalidad en población general y en PVIH se ha invertido desde la pandemia COVID-19, experimentando un mayor descenso las PVIH.

Impacto de la coinfección en el pronóstico de COVID-19

La coinfección con TB y VIH es un factor adicional que complica la evolución de la COVID-19. Las PVIH que padecen TB activa tienen un riesgo más elevado de desarrollar formas graves de COVID-19, debido a la inflamación crónica y al compromiso pulmonar preexistente. Además, la TB puede exacerbar la inmunosupresión ya presente en las PVIH, lo que dificulta la recuperación de la COVID-19. Por otro lado, la coexistencia de TB latente o activa puede influir en la respuesta inmune y alterar la patogenia del SARS-CoV-2.

Bibliografía recomendada

- Global Tuberculosis Report 2023. WHO. En <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
- Udoakang AJ, Djomkam Zune AL, Tapela K, Nganyewo NN, Olisaka FN, Anyigba CA, *et al.* The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Ménage à Trois. *Front Immunol.* 2023;14:1104828.
- Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DM, Landay AL, Albini A, *et al.* Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol.* 2023;14:1146704.
- du Bruyn E, Stek C, Daroowala R, Said-Hartley Q, Hsiao M, Schafer G, *et al.* Effects of tuberculosis and/or HIV-1 infection on COVID-19 presentation and immune response in Africa. *Nat Commun.* 2023;14(1):188.
- Del Amo J, Diaz A, Polo R. The impact of coronavirus disease 2019 on people with HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(1):9-14.

Actualización de la TB y tratamiento antirretroviral

Miguel Torralba

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Guadalajara. Guadalajara.

Correspondencia:

Miguel Torralba

E-mail: mtorralbag@gmail.com

Los pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad tuberculosa requieren una iniciación precoz del tratamiento antituberculoso. Aunque el tratamiento empírico de la TB pudiera estar indicado en pacientes seleccionados (sepsis o meningitis tuberculosa), habitualmente se requiere confirmación de esta. En un ensayo clínico, el tratamiento empírico en estos pacientes se asoció con una tasa de mortalidad similar pero un aumento en los eventos adversos en comparación con el tratamiento guiado por pruebas¹.

Para el tratamiento de la TB susceptible a los fármacos en personas que viven con infección por VIH (PVVIH), se sugiere un régimen tradicional (≥ 6 meses) con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) con piridoxina y terapia diaria². El régimen acortado basado en rifapentina-moxifloxacino (cuatro meses) es una alternativa potencial para pacientes mayores de 12 años y con CD4 > 100 células/microL³. Sin embargo, no se dispone de rifapentina en nuestro medio actualmente y hay que tener precaución con las interacciones (rifapentina no puede administrarse junto con inhibidores de la integrasa o tenofovir alafenamida [TAF]).

Para PVVIH y TB pulmonar que aún no están en TAR, recomendamos iniciar el TAR durante el tratamiento de la TB (2-8 semanas) en lugar de esperar hasta después de completar el tratamiento para la TB. Para pacientes con un recuento de células CD4 < 50 células/microL, se recomienda iniciar el TAR dentro de las dos semanas después de comenzar la terapia antituberculosa. Los estudios muestran que este enfoque se asocia con un menor riesgo de mortalidad, aunque con tasas más altas de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)⁴.

Para pacientes con un recuento de CD4 ≥ 50 , muchos sugieren posponer la iniciación del TAR hasta ocho semanas después

de comenzar la terapia antituberculosa^{4,5}. Recientes guías clínicas favorecen sin embargo, el inicio del TAR antes de las 8 primeras semanas⁶ (Tabla 1). Es cierto que un inicio posterior no condiciona mayor mortalidad y sí una mayor tasa de SIRI. Para pacientes con infección por VIH y TB que involucra el sistema nervioso central, el TAR debe retrasarse durante las primeras cuatro-ocho semanas de terapia antituberculosa, independientemente del recuento de CD4⁴⁻⁶.

Para pacientes con infección por VIH y un recuento basal de células CD4 < 100 células/microL que están recibiendo terapia antituberculosa e inician el TAR dentro de los 30 días después de comenzar la terapia antituberculosa, se sugiere la administración de prednisona durante las primeras cuatro semanas después de iniciar el TAR; esta intervención reduce la probabilidad de SIRI⁶.

Los pacientes con infección por VIH que ya están en TAR deben continuar el régimen de TAR e iniciar la terapia antituberculosa con una rifamicina lo antes posible. Si se ha alcanzado la supresión viral y el régimen actual de TAR es bien tolerado, el régimen de TAR debe continuar y el régimen antituberculoso o antirretroviral debe ajustarse en consecuencia, considerando las interacciones farmacológicas^{5,6}.

La principal consideración consiste en seleccionar una rifamicina que minimice la probabilidad de interacciones farmacológicas con el TAR y la interferencia con la supresión viral del VIH. Cuando sea posible, es preferible seleccionar un régimen de TAR que sea compatible con un régimen antituberculoso basado en rifamicina. La rifabutina es tan eficaz como la rifampicina para el tratamiento de la TB cuando se utiliza en terapia combinada y está asociada con menos interacciones farmacológicas con los agentes antirretrovirales que la rifampicina. Sin embargo, la rifabutina es más costosa que la rifampicina, y su distribución es

Tabla 1.

Mycobacterium tuberculosis			
Cribado			
Mantoux (si >200 CD4+ células/μl) ó IGRA (Interferon Gamma release assay) a todos los pacientes con infección VIH una vez o tras contacto si son negativos			
Métodos diagnósticos			
Cultivo ó PCR de muestra de órgano afectado.			
Tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL):			
Indicación	Primera elección	Segunda elección	Comentarios
Test de screening de ITL positivo, sin evidencia de enfermedad activa y sin tratamiento previo de ITL ni de enfermedad tuberculosa (AI)	Isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) 6-9 meses (AI)	- Isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + Rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) 3 meses (AII) - Rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) 4 meses (BII)	Asociar piridoxina (25-50 mg/día) para disminuir los efectos secundarios neurológicos de la isoniacida. Si hay exposición a tuberculosis resistente a fármacos, se recomienda tratamiento según antibiograma guiado por un experto (AIII) . Consultar interacciones farmacológicas de rifampicina.
Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa:			
Indicación	Primera elección	Comentarios	
Tuberculosis pulmonar (sensible)	2 HRZE + 4-7 HR (BII) Fase de inducción: 2 meses isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día) + pirazinamida 25 mg/Kg/día + etambutol 15-20 mg/Kg/día Fase de mantenimiento: 4-7 meses: isoniacida 5 mg/kg/día VO (máx. 300/día) + rifampicina 10 mg/kg/día VO (máx. 600 mg/día)	- Asociar piridoxina (25-50 mg/día) para disminuir los efectos secundarios neurológicos de la isoniacida. - Se debe ajustar la dosis de los fármacos antituberculosos al peso del paciente, y se recomienda administración a dosis fijas (AII) . Consultar interacciones farmacológicas de rifampicina. - Se puede suspender etambutol si se confirma sensibilidad a fármacos de primera línea (AIII) . - En pacientes con tuberculosis resistente se recomienda tratamiento según antibiograma y guiado por un experto (AIII) . - Iniciar TAR en las 2 primeras semanas de tuberculostáticos independientemente de la cifra de los CD4+. En el caso de la meningitis tuberculosa, se demorará al menos 4 semanas. Vigilar aparición de SRI (AI)	
Tuberculosis extrapulmonar (sensible)	Tuberculosis del sistema nervioso central: 2 HRZE + 7-10 HR (BII) Tuberculosis osteoarticular: 2 HRZE + 4-7 HR (BII)	- En pacientes con CD4+ ≤ 100 que empiezan TAR tras el inicio de tratamiento antituberculoso, se recomienda tratamiento preventivo de síndrome de reconstitución inmune con prednisona 40 mg/día 2 semanas seguido de 20 mg/día 2 semanas (AI)	
Profilaxis secundaria			
No aplica			

limitada en entornos con recursos limitados. Además, supone un incremento importante del número de comprimidos lo que puede perjudicar la adherencia terapéutica.

Para pacientes con TB y VIH que están recibiendo un régimen antituberculoso basado en rifampicina, sugerimos un régimen de TAR que consista en los inhibidores de la integrasa raltegravir o dolutegravir (a dosis doble), o el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) efavirenz, junto con dos análogos nucleósidos (excepto TAF)^{4,6}.

Para pacientes con TB y VIH que están recibiendo un régimen antituberculoso basado en rifabutin, sugerimos un inhibidor de proteasa, ITINN o un inhibidor de integrasa compatible, junto con dos análogos nucleósidos (excepto TAF).

Bibliografía

- Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, Gabillard D, Messou E, Muzoora C, *et al*. STATIS ANRS 12290 Trial Team. Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2397-410. doi: 10.1056/NEJMoa1910708. PMID: 32558469.
- Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, Menon PA, Lakshman S, Chandrasekaran P, *et al*. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):485-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0141. PMID: 29507938; PMCID: PMC5885164.
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, *et al*. AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1705-18. doi: 10.1056/NEJMoa2033400. PMID: 33951360; PMCID: PMC8282329.
- Clinicalinfo.gov. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV*. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines> (Accessed on October 6, 2024).
- Rivero A, Pulido F, *et al*. Recomendaciones de GeSIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf. Published
- Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (actualización 2021). <https://guiasclinicas.gesida-seimc.org/version/?do=show&pk=17> (Accessed on October 6, 2024)

MESA: Mirando más allá de la TB

Moderadores: **M. Luiza de Souza.** *Vall d'Hebron-Drassanes Unidad de Tuberculosis. Barcelona.*

Luis Anibarro. *Unidad de Tuberculosis. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.*

Manejo de los pacientes después de curar la TB

José A. Caminero Luna

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

Correspondencia:

José A. Caminero

E-mail: jcamlun69@gmail.com

Históricamente, los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT) han enfatizado la necesidad de garantizar un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz de las personas enfermas de TB, con el objetivo principal de curar a los pacientes, reducir la transmisión lo más precozmente posible y, de esta forma, cortar la transmisión y disminuir la tendencia epidemiológica de la enfermedad. Sin embargo, también ha sido tradicional que los pacientes hayan sido dados de alta de los PNT en cuanto eran curados, sin valorar las posibles secuelas que podía dejar la enfermedad y que podían afectar claramente a su calidad y cantidad de vida.

En los últimos 20 años, el número de personas tratadas con éxito contra la TB ha aumentado sustancialmente y ya en el año 2020 se estimó que podía haber en el mundo alrededor de 155 millones de supervivientes de la TB con vida¹. Y de todos era conocido que una proporción importante de estas personas curadas de TB refieren síntomas como tos constante, debilidad, disnea, infecciones de repetición, disnea de diferentes grados que le dificultan para realizar actividades cotidianas o laborales, que afectan su calidad de vida y aumentan su riesgo de muerte.

En un meta-análisis publicado en 2022 sobre la magnitud y los posibles factores asociados a la enfermedad pulmonar después de curar la TB (EP post-TB) se incluyeron 32 estudios elegibles con 6225 participantes. De estos estudios, 21 se habían realizado en África y en 16 se habían incluido pacientes infectados por VIH. También se había realizado espirometría en 20 estudios, evaluación de síntomas en 16 e imágenes de tórax en ocho. La prevalencia agrupada de función pulmonar anormal fue del 46,7%, los síntomas respiratorios persistentes del 41% y las anomalías radiológicas del 64,6%. La magnitud de cualquier tipo de enfermedad pulmonar después de curar la TB varió según el estado serológico respecto del VIH (VIH-66,9%, VIH+ 32,8%), según el entorno geográfico (SE Asia 57,5%, América del Sur 50,8% y África 38,2%) y entre entornos urbanos y rurales (síntoma

prevalencia: rural 68,8%, urbano 39,1%, entornos mixtos 27,9%), pero no por ingresos económicos, sexo o grupo de edad².

También en una revisión sistemática publicada en 2016 sobre patrones radiológicos en pacientes con EP post-TB, se incluyeron 37 estudios elegibles y las principales características observadas en la radiografía de tórax fueron cavitación (8,3–83,7%), bronquiectasias (4,3–11,2%) y fibrosis (25,0–70,4%), aunque la prevalencia fue muy variable. Por su parte, la tomografía computarizada (TC) identificó una gama más amplia de anomalías residuales que la radiografía de tórax, incluidos nódulos (25,0–55,8%), consolidación (3,7–19,2%) y enfisema (15,0–45,0%). Al comparar la TC con la Rx de tórax, la prevalencia de cavitación fue generalmente menor (7,4–34,6%) y las bronquiectasias mayor (35,0–86,0%)³.

Por tanto, se puede aceptar que un mínimo del 50% de los pacientes curados de la TB se van a quedar con secuelas importantes que van a afectar a su calidad de vida y pueden influir claramente en una mortalidad más precoz. Incluso se ha llegado a estimar que la EP post-TB puede representar aproximadamente la mitad de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) causados por TB¹.

Esta importante carga considerable de EP post-TB a nivel mundial ha aumentado el interés clínico y científico por esta enfermedad y obliga a adoptar una serie de medidas básicas para su prevención y tratamiento.

La EP post TB (PTLD, post-TB lung disease) se ha definido como la "Evidencia de anomalía respiratoria crónica, con o sin síntomas atribuibles al menos en parte a tuberculosis (pulmonar) previa"⁴.

La TB Pulmonar puede producir daño pulmonar irreversible de mucha variedad:

- Estenosis traqueobronquiales, con obstrucción de la vía aérea.
- Limitación crónica al flujo aéreo (EPOC).
- Restricción Pulmonar por cicatrices extensas.

- Fibrosis pulmonar.
- Patrones ventilatorios mixtos obstructivos / restrictivos.
- Bronquiectasias.
- Otros

Por su parte, los pacientes con EP post-TB se quedan con una clínica frecuente que puede variar:

- Tos persistente / Crónica (+20-30%).
- Disnea de diferentes grados (+20-60%).
- Insuficiencia Respiratoria Crónica (+10%).
- Infecciones de Repetición (+20-30%).
- Otros: Debilidad, desnutrición, etc.

La gravedad de las secuelas pulmonares suele estar relacionada con un retraso en el diagnóstico o el tratamiento y/o un tratamiento inadecuado/inapropiado, lo que conduce a un daño pulmonar extenso y una mayor duración del tratamiento, que es más frecuente en pacientes con TB con resistencia a fármacos o en las recaídas de la TB.

Aunque la evaluación clínica y radiológica adecuada de los pacientes al inicio del tratamiento anti-TB y durante el seguimiento del tratamiento puede identificar secuelas iniciales, el final del tratamiento brinda la oportunidad de estudiar adecuadamente al paciente, sin riesgo de contagio para familiares, personal sanitario u otros contactos.

Esta EP post-TB se puede identificar mediante una serie de pruebas, que incluyen:

- Diferentes estudios de imágenes del tórax que van a poder identificar fibrosis, cavernas, engrosamiento pleural, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, infecciones bacterianas y fúngicas secundarias).
- Pruebas de función pulmonar, incluidas espirometría, ple-tismografía y capacidad de difusión alveolar con monóxido de carbono (DLCO), para detectar patrones obstructivos, restrictivos y mixtos.
- Prueba de Ejercicio cardiopulmonar (CPET) para evaluar el estado de los sistemas cardiovascular, respiratorio y musculoesquelético.

Por tanto, se hace necesario que los PNT definan una serie de estudios e intervenciones mínimas para la identificación de la EP post-TB y su adecuado manejo. Por este motivo, un amplio grupo de expertos desarrolló y publicó en 2021 unos estándares clínicos para la evaluación, manejo y rehabilitación de la EP post-TB¹. Estos estándares debían ser:

- Evaluación clínica mínima al terminar el tratamiento TB.
- Identificar pacientes con EP post-TB para rehabilitación pulmonar.
- Organizar la rehabilitación pulmonar de acuerdo con los recursos disponibles.
- Evaluar la eficacia de la rehabilitación pulmonar.

- Educación a pacientes para ayudar a controlar y mejorar la EP post-TB.
- Apoyo a pacientes con Secuelas importantes y discapacidad.
- Manejo de las Infecciones de las secuelas (BQs) y otros.

Este tema ha adquirido tal relevancia en los últimos años que, incluso, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2023 un documento oficial sobre la discapacidad asociada a la TB⁵.

Las conclusiones respecto a este manejo de los pacientes después de curar la TB podrían ser las siguientes:

- La atención de los pacientes con TB no se acaba cuando estos se curan.
- La EP post-TB es bastante frecuente y abarca un amplio espectro de enfermedades y condiciones clínicas que influyen en la calidad y cantidad de vida de los pacientes, que se puede mejorar con intervenciones básicas.
- En todo paciente curado de TB se deben implementar una serie de estudios y medidas básicas mínimas.
- Una buena historia clínica, una Rx de tórax, una espirometría forzada y un test calidad de vida deberían realizarse, como un mínimo de intervenciones en todos los pacientes curados de TB.
- Otras pruebas se pueden valorar dependiendo de los síntomas. Entre ellas se podrían incluir una difusión alveolo-capilar, test de la marcha de 6 minutos, ergometría, TC de alta resolución, etc.
- La rehabilitación pulmonar se debe ofertar a todos los pacientes con EP post-TB, incluyendo una educación para el resto de la vida.
- Todo este manejo debería ser asumido por los PNT.
- Se debe fomentar la Investigación en esta enfermedad tan prevalente.

Bibliografía

1. Migliori GB, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 25(10):797–813 Q 2021 The Union <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
2. Maleche-Obimbol E, Odhiambol ME, Njeril L, Mburul M, Jaoko W, Were F, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle- income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Global Public Health*. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000805>
3. Meghji J, Simpson H, Berte Squire S, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *Plos One* / DOI: 10.1371/journal.pone.0161176.
4. Allwood BW, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:820-8
5. World Health Organization. *Policy brief on tuberculosis-associated disability*. World Health Organization 2023. ISBN 978-92-4-007779-9 (electronic version)

TB y salud mental: experiencia desde *Serveis Clínic*s

X. Casas, G. Auguste, I. Molina, Y. González, J. Santiago, N. Forcada, D. Romero, N. Farré, N. Suárez, S. Díaz, N. Altet, H. Vargas, M. Bravo, JP. Millet

*Serveis Clínic*s, Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasas@serviciosclinicos.com

Gastón Auguste

E-mail: gauguste@serviciosclinicos.com

Antecedentes

El tema de la ponencia explora las complejidades que surgen cuando los trastornos de salud mental coexisten con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la tuberculosis (TB). En particular, se destaca la experiencia desde *Serveis Clínic*s, donde la interacción entre TB y salud mental plantea retos tanto clínicos, psicosociales y de adherencia al tratamiento, exigiendo un abordaje multidisciplinario e integral y una buena coordinación con el territorio.

Existe una relación bidireccional entre la TB y los trastornos mentales. Las personas con problemas de salud mental tienen mayor riesgo de desarrollar TB, mientras que quienes padecen TB son más propensos a sufrir depresión, ansiedad y otros trastornos mentales. La depresión puede afectar hasta un 68% de los pacientes con TB, y en algunos casos incrementa el riesgo de suicidio. Este círculo vicioso se ve exacerbado por el estigma asociado a ambas condiciones, que genera aislamiento social y dificulta la adherencia al tratamiento, con consecuencias que incluyen la resistencia a antibióticos y la propagación de la enfermedad (JG. Franco, *et al.* 2021; WHO, 2023).

Algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la TB, como la cicloserina e isoniácida, pueden provocar efectos psiquiátricos adversos, incluyendo psicosis y riesgo de suicidio, complicando aún más el manejo clínico. Estos efectos adversos subrayan la necesidad de una evaluación psiquiátrica y psicológica continua en pacientes con TB, para identificar y gestionar posibles comorbilidades que interfieran en el curso del tratamiento (WHO, 2023).

La coexistencia de trastornos mentales y TB a menudo se asocia con factores sociales como la pobreza, el uso de sustancias y la falta de vivienda, los cuales incrementan la vulnerabilidad y ansiedad de estos pacientes. Estos factores no solo agravan la carga de la enfermedad, sino que también reducen significativamente la adherencia al tratamiento y dificultan su seguimiento.

Se requiere, por tanto, un enfoque multidisciplinario que combine intervenciones médicas con apoyo psicosocial, educa-

tivo y emocional, asegurando una mejoría tanto en los síntomas físicos como en los mentales (Hayward *et al.*, 2022).

Un estudio retrospectivo realizado entre las personas ingresadas en *Serveis Clínic*s en el período 2000-2021 reveló que el 32% de los pacientes con TB también presentaban un diagnóstico de trastorno de salud mental, como depresión, ansiedad o psicosis. Más aún éste se correlacionaba significativamente con un tratamiento no exitoso.

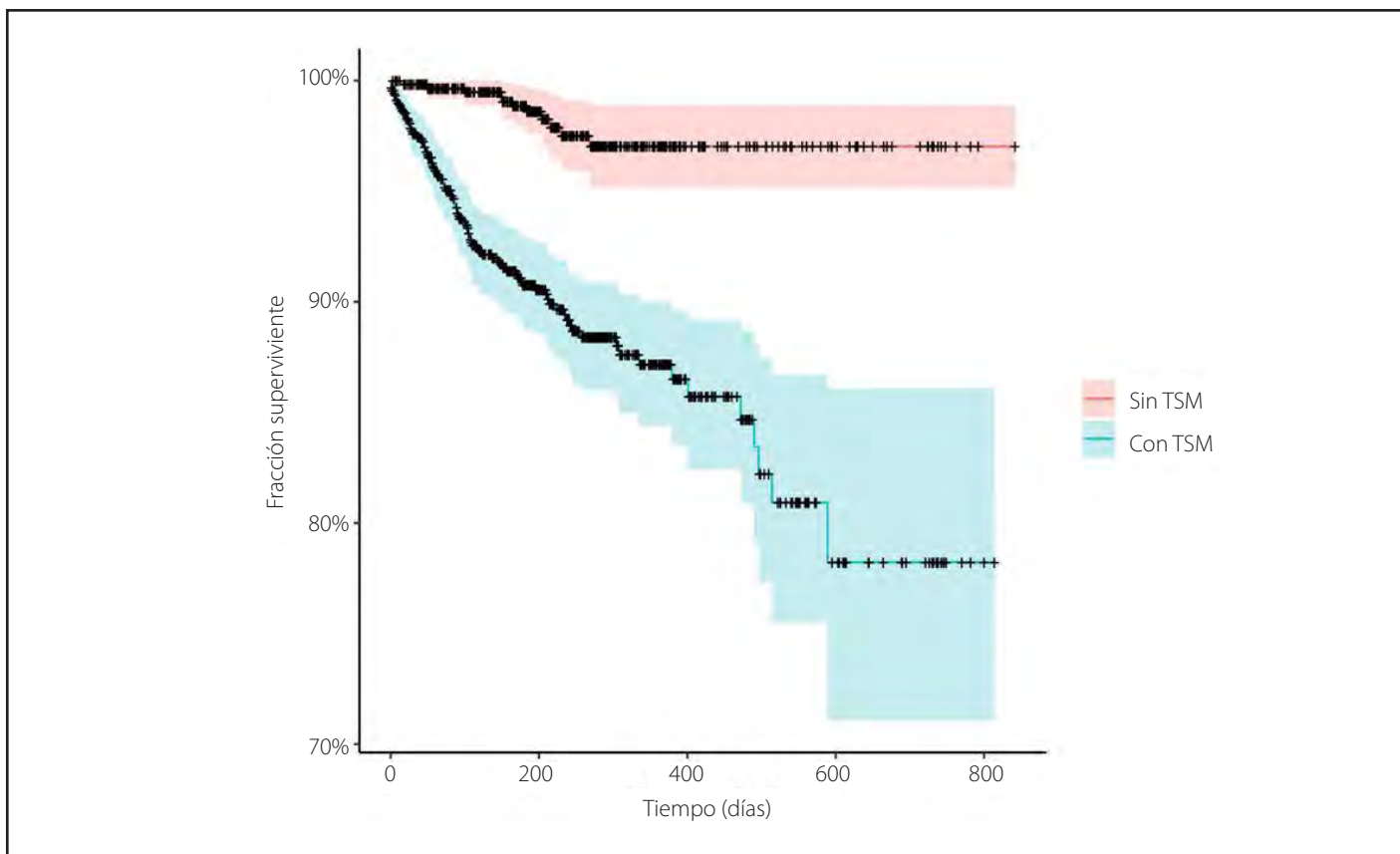
En los últimos años se ha intensificado en la clínica el abordaje multidisciplinario de estas personas. Estos pacientes reciben intervenciones específicas para asegurar su adherencia al tratamiento, lo que incluye apoyo psicosocial, seguimiento continuo y gestión del estigma. Como resultado, se está observando una mejora en los resultados clínicos y de adherencia, reduciéndose significativamente el abandono terapéutico (Figura 1).

Intervención en salud mental desde *Serveis Clínic*s

En *Serveis Clínic*s, el tratamiento de la TB va acompañado de un enfoque integral para la salud mental. El protocolo incluye una evaluación psicológica inicial para detectar comorbilidades como la depresión o ansiedad. Entre los test que se aplican, se utiliza el *test Kayak* para evaluar las estrategias de afrontamiento del paciente, ayudando a anticipar dificultades en la adherencia y personalizar las intervenciones terapéuticas. El equipo interdisciplinario, que incluye psicólogos, médicos, enfermeros y trabajadores sociales, se reúne regularmente para asegurar que tanto la salud física como la mental sean abordadas de manera conjunta. También se presta especial atención a las barreras culturales y lingüísticas, ofreciendo derivaciones a psiquiatría transcultural cuando es necesario.

Para asegurar que los pacientes completen el tratamiento, nos ayuda la inteligencia artificial (IA) como herramienta diagnóstica, mejorando la precisión en la identificación de riesgos y adaptando las intervenciones. Además, se realiza un seguimiento para monitorizar el progreso del paciente, ofreciendo planes

Figura 1. Efecto de TSM en el grupo de perdidos, años 2000 a 2021.



La curva de Kaplan-Meier mostró mayor riesgo de pérdida de seguimiento ($p < 0,001$) de las personas con trastornos de salud mental (TSM).

de continuidad en los cuidados psicológicos y sociales. Esta atención integral podría ser eficaz además en la prevención de la resistencia a los antibióticos y en la reducción del abandono del tratamiento.

Conclusión

La experiencia de *Serveis Clínics* demuestra que hay una elevada prevalencia de trastornos de salud mental y alteración del comportamiento entre las personas con TB ingresadas y que la integración de un enfoque biopsicosocial en el tratamiento de la TB es esencial para lograr resultados exitosos.

Al abordar simultáneamente la salud mental y física, a través de intervenciones psicosociales y un enfoque interdisciplinario, probablemente se mejore la adherencia al tratamiento y se reducen las complicaciones asociadas, como la resistencia a los antibióticos. Este modelo integral de atención no solo mejora

la calidad de vida de los pacientes, sino que también probablemente asegura un control más eficaz de la TB en poblaciones vulnerables.

Bibliografía

- Hayward SE, et al. The relationship between mental health and risk of active tuberculosis: a systematic review. *BMJ Open*. London, UK; 2022 doi:10.1136/bmjopen-2021-04894.
- Franco JG, et al. Tuberculosis y salud mental: aspectos etiológicos, terapéuticos y evolutivos. *Psicosom. psiquiatr.* 2021;18:44-56. Bogotá, Colombia.
- World Health Organization. WHO. *Operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities - mental health conditions*. Geneva, Switzerland; 2023 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Casas X, et al. *Mental Health Influence on the results of Directly Observed Tuberculosis Chemotherapy. Mental health and Tuberculosis*. Communication at SEPAR's congress. Valencia, España; 2024.

Factores asociados a prolongación de tratamiento de TB en España

Eva Taberero¹, David Palma Díaz², Jose Antonio Gullón Blanco³, Luís Anibarro García⁴, Nerea Ortíz Laza⁵, Guillermo Pérez Mendoza⁶, Verónica González Galán⁷, Manuel Ángel Villanueva Montes⁸, Juan Rodríguez López⁸, Juan Francisco Medina Gallardo⁷, Teresa Rodrigo Sanz⁹, Xavier Casas García¹⁰, Joan-Pau Millet Vilanova^{2,10}

¹Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. España. ²Agencia de Salud Pública de Barcelona. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³Hospital San Agustín. Avilés. ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra. ⁵Hospital de Cruces. Barakaldo. ⁶Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín. Las Palmas. ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁸Hospital Universitario de San Agustín. Avilés. ⁹Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias no Tuberculosas (PII- TB&MNT). Logroño. ¹⁰Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Eva Taberero

E-mail: evataberna@yahoo.es

La tuberculosis es una excepción entre las enfermedades infecciosas ya que los tratamientos pueden resolver relativamente rápido los síntomas, pero esto no implica una curación duradera a menos que el tratamiento se continúe meses después de la erradicación de los signos clínicos y microbiológicos de la enfermedad.

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) posee una gruesa pared celular con alto contenido en lípidos que dificulta la penetración de los fármacos. Además existen diferentes subpoblaciones de Mtb, los bacilos de multiplicación rápida responsables de la sintomatología del paciente y del riesgo de muerte pero también bacilos de multiplicación lenta y de crecimiento intermitente difíciles de erradicar, situados intramacrófago y en granulomas con fibrosis y necrosis caseosa que dificultan la acción de los fármacos.

La existencia de estas subpoblaciones de lento crecimiento ha justificado clásicamente la necesidad de ampliar el tiempo de tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, estos tratamientos prolongados se asocian a mayor incumplimiento, mayores efectos adversos y a deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Por ello dentro de la estrategia END-TB se favorece la incorporación de pautas de tratamiento más cortas, siempre que sean bien toleradas, igual de efectivas y eviten las recaídas y aparición de resistencias. De hecho, el acortamiento de los tratamientos es ya una realidad y en 2022, la OMS aprobó un régimen de rifampicina-moxifloxacino de 4 meses (administrado con isoniazida y pirazinamida) para la tuberculosis sensible y la experiencia de ensayo SHINE ha permitido acortar la duración del tratamiento estándar en niños. Mas recientemente el estudio TRUNCATE, con limitaciones, propone un tratamiento de solo dos meses.

Estos tratamientos cortos no están indicados en todos los pacientes y existe una necesidad de estratificar el riesgo individual de recurrencia y definir el perfil de paciente que puede necesitar un tratamiento más largo. El tratamiento único para todos quizá esté siendo superado por la medicina personalizada.

Desde el PII-TB y MNT de SEPAR hemos realizado un estudio de los casos recogidos en el Registro del PII-TB, incluyendo más de 8000 pacientes con el objetivo de conocer la proporción de personas con tuberculosis que ha necesitado alargar el tratamiento y los factores de riesgo asociados a tener un tratamiento prolongado de la TB en España.

Los resultados muestran que uno de cada cinco personas con TB en España requiere que se les alargue el tratamiento. El ser mayor de 40 años, ser varón, el ser VIH positivo, presentar intolerancia al tratamiento de la TB, el mal cumplimiento, tener una cepa multirresistente, y mantener una baciloscopia positiva en la segunda visita se asocian a necesidad de prolongar el tratamiento.

Dado el largo periodo que abarca el estudio, algunos de estos factores como ser persona viviendo con VIH con las actuales terapias antirretrovirales, y las nuevas pautas de tratamiento de la tuberculosis MDR probablemente no justifiquen en un futuro la prolongación del tratamiento en estos supuestos.

El conocimiento de estos factores asociados a tener que prolongar un tratamiento de TB nos permite poner en marcha mecanismos para corregirlos como es el caso de los factores de riesgo de mal cumplimiento, con la extensión del uso del tratamiento directamente observado, o la optimización del tratamiento de comorbilidades como la malnutrición y control estricto de la DM.

Los casos con baciloscopia positiva al segundo mes han asociado en la literatura hasta a un 10% de recidivas, especialmente si existe cavitación, aunque existen discrepancias en las guías con respecto a la necesidad de prolongar el tratamiento. En los pacientes con factores de riesgo no modificables asociados a necesitar extensión del tratamiento, será necesario una mayor motivación y seguimiento de efectos adversos más intensivo desde el principio para garantizar adherencia y la curación de la enfermedad.

Bibliografía recomendada

- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PP, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384:1705–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951360/>
- A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya, C. Chabala, M. Palmer, A. Kinikar, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med.* 2022;386:911–22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2104535>
- Romanowski K, Balshaw RF, Benedetti A, et al. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis. *Thorax.* 2019;74:291–7.
- Ruan QL, Yang QL, Sun F, Liu W, Shen YJ, Wu J, et al. Recurrent pulmonary tuberculosis after treatment success: a population-based retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):684–9. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.022. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34601149.

Micobacterias, más allá de un problema respiratorio

B. Vanessa Déniz

Facultativo de Instituciones Penitenciarias del Ministerio del Interior. Madrid

Correspondencia:

B. Vanessa Déniz

E-mail: bvdénizaavedra@gmail.com

Hablemos de Juan, paciente de 52 años, institucionalizado desde hace 6 meses. No es su primera estancia en el Centro. En cada entrada, se realiza una serología y un Mantoux. El primer Mantoux positivo fue de hace años, más de 8, pero siempre ha sido asintomático desde el punto de vista respiratorio. En alguna ocasión se le ha realizado radiografía de tórax por otras cuestiones, y siempre sin signos patológicos.

Previo a su entrada, presentaba un cuadro de alteración del tránsito intestinal, con episodios de 4 o 5 deposiciones/día que se alternaba con episodios de estreñimiento, para el que siempre recibió tratamiento sintomático. En esta ocasión, además durante unas de las consultas por gonalgia bilateral, encontramos lesiones en ambos miembros inferiores, entre 15 y 20 lesiones, redondeadas, sobreelevadas, bien delimitadas, consistencia blanda, no dolorosas, de coloración violácea. Tenía también algunas en miembros superiores, pero en menor cantidad. Nunca había consultado por ellas porque no eran dolorosas ni pruriginosas.

En analítica de ingresos, tenía una serología positiva para VHA pasada, VHB con respuesta vacunal, VHC negativo, VIH negativo, Lues negativo. Hematología normal. Bioquímica normal.

Se solicitó calprotectina, estudio de celiaquía y *H. Pylori* en heces, ya que el paciente seguía con los episodios intestinales.

Dado que todas las pruebas que podíamos solicitar desde el centro eran negativas, derivamos a servicio de digestivo de referencia, quién amplió estudio y solicitó colonoscopia, donde se tomó muestra.

También derivamos al paciente a dermatología por las lesiones que presentaba en la piel. La anatomía patológica de estas salió que eran reactivas, pero sin diagnóstico claro.

Mientras que fue el resultado de la anatomía patológica de la colonoscopia quién nos ofreció el diagnóstico definitivo: Micobacteria.

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a órganos distintos a los pulmones. Puede diseminarse a través del torrente sanguíneo o extenderse directamente desde un órgano adyacente.

Poss presentaciones clínicas

Las presentaciones clínicas de la TBEP varían según el órgano afectado. Algunas de las más comunes incluyen:

- *Tuberculosis menígea*: afecta las meninges del cerebro, causando fiebre, cefalea y alteraciones neurológicas.
- *Tuberculosis peritoneal*: afecta el peritoneo, causando dolor abdominal, distensión y ascitis.
- *Tuberculosis pleural*: afecta la pleura, causando dolor torácico pleurítico y derrame pleural.
- *Tuberculosis genitourinaria*: afecta los riñones, la vejiga y el tracto genital, causando síntomas urinarios y dolor pélvico.
- *Tuberculosis pericárdica*: afecta el pericardio, causando dolor torácico y signos de pericarditis.

Pruebas complementarias a realizar

Para diagnosticar la TBEP, se pueden realizar varias pruebas complementarias, incluyendo:

- Cultivos y frotis de esputo: aunque menos comunes en TBEP, pueden ser útiles en algunos casos.
- Pruebas moleculares de diagnóstico rápido: como el GeneXpert MTB/RIF.
- Biopsia de tejido: para detectar granulomas y tinción positiva de BAAR.
- Radiografía de tórax: para evaluar la presencia de derrame pleural o afectación pulmonar secundaria.
- Análisis de líquidos: para detectar bacilos tuberculosos en líquidos pleurales o peritoneales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la TBEP debe considerar otras enfermedades que pueden presentar síntomas similares, como:

- Infecciones bacterianas o virales: como la meningitis bacteriana o la pericarditis viral.
- Enfermedades autoinmunes: como la pericarditis o la pleuritis asociadas a enfermedades autoinmunes.
- Cáncer: en casos de masa abdominal o torácica.
- Infecciones fúngicas o parasitarias: dependiendo de la localización y los síntomas.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial.

Presentación clínica	Diagnóstico diferencial
Fiebre, cefalea, alteraciones neurológicas	Meningitis bacteriana, meningitis viral, encefalitis
Dolor abdominal, distensión, ascitis	Peritonitis bacteriana, cáncer abdominal, cirrosis hepática
Dolor torácico pleurítico, derrame pleural	Pleuritis viral, neumonía bacteriana, cáncer de pulmón
Síntomas urinarios, dolor pélvico	Cistitis bacteriana, infección del tracto urinario, cáncer de vejiga
Dolor torácico, signos de pericarditis	Pericarditis viral, pericarditis autoinmune, cáncer de pericardio

Bibliografía recomendada

- Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2021;50(2):341-60.
- Huang Y, Ai L, Wang X, Sun Z, Wang F. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5826.
- Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología *M. Tuberculosis* del aparato digestivo. 2021.
- Merino-Gallego E, Gallardo-Sánchez F, Gallego-Rojo FJ, Merino-Gallego E, Gallardo-Sánchez F, Gallego-Rojo FJ. Tuberculosis intestinal: importancia y dificultad del diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2018;110(10):650-7.
- Martínez Tirado P, López de Hierro Ruiz M, Martínez García R, Martínez Cara JG, Martín Rodríguez MM, Castilla Castellano MM. Tuberculosis intestinal. Un reto diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(6):351-4.

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.

Preparadness 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. *TBpreparadness4Ukraine* 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: *mfloDx™ 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.attacksonhealthukraine.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 trasplante, 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.

DÍA 12

MESA: Estudios en curso (II)

Moderadores: **Montserrat Garrigó.** Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Pere Godoy. Servicio de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Hospital Santa Maria de Lleida-GSS. Lleida.

Deciphering the difference in local and systemic immune response and its role against TB

Sergio Díaz-Fernández, José Domínguez, Irene Latorre

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol.

Correspondence:

Irene Latorre

E-mail: ilatorre@igtp.cat

Mycobacterium tuberculosis immune mechanisms involved in protection are still poorly understood. It is widely accepted that CD4 T-cells that secrete IFN- γ play an essential role in the immune responses against mycobacteria, however, they are not sufficient in the control and containment of the infection¹. Since *M. tuberculosis* is transmitted via aerosols and then contained in local tissues, it is also crucial to study responses at the site of infection for a better understanding of host-pathogen interaction. Additionally, the study of tuberculosis immune biomarkers has also benefitted greatly from animal experiments, providing a more comprehensive understanding of the disease thanks to the strict control of experimental conditions. One of the strengths of using mice for tuberculosis studies lies in the fact that immune responses in the lung can be investigated, and at the same time, the different phases of the infection/disease can be modeled by controlling the route of infection and the bacterial load challenge. Altogether, immune response investigation in human and animal models can allow the discovery of individual risk assessment for disease development, help the understanding of host-pathogen interactions, and provide rationale in vaccine development, shedding light on the immunological process driving from infection to disease.

Our studies in humans are focused on the investigation by flow cytometry of different activation/maturation markers such as CD27, CD38, HLA-DR, and Ki-67 in *M. tuberculosis*-specific T-cells for evaluating their performance characterizing latency, active disease, and treatment monitoring. The results obtained have shown that these markers are differentially expressed depending

on the clinical situation, opening the possibility of evaluating their use in the therapy monitoring^{2,3}.

It is also known that *M. tuberculosis* immunity depends on the existence of certain lung-localized subsets that do not recirculate into the blood⁴. It is then crucial to study these cells and cytokines involved in the local immune response, which could provide a rationale for novel therapies or vaccine regimens. To address this goal, we have established an experimental mice model infected with *M. tuberculosis* and a 34-colour spectral flow cytometry panel for deep immune profiling of the systemic and lung responses. Analyses reveal that lymphocytes within the lung parenchyma exhibit T-cells with a tissue residency phenotype, different from those observed in peripheral blood.

Immune responses have been also investigated under different BCG vaccination strategies. It is believed that the underlying mechanism behind poor BCG efficacy may be due to discrepancies associated with the natural route of infection (*M. tuberculosis* infection via the lung versus inoculation with BCG via the skin). The alveolar lining fluid (ALF), composed of surfactant, can attenuate *M. tuberculosis* pathogenicity by exposing new antigenic motifs on its surface and reducing virulence. In this sense, a new vaccination strategy with BCG previously exposed to an ALF has been established, as this can improve efficacy against the *M. tuberculosis* challenge⁵. At this point, the group has identified notable compartmentalization of T and B cell immune responses between lung and blood after BCG vaccination, observing an enhancing role of ALF-BCG vaccination on the immune mechanisms elicited by the classical BCG administration. Further

research is needed to fully understand the mechanisms driving these protective effects and their implications for tuberculosis vaccination strategies.

Bibliography

1. Coppola MT, et al. *Front Immunol.* 2020;11:103. doi: 10.3389/fimmu.2020.00103.
2. Latorre I, et al. *Front Immunol.* 2019;9:3094. doi: 10.3389/fimmu.2018.03094.
3. Díaz-Fernández S, et al. *Front Microbiol.* 2022;22:13:885312. doi: 10.3389/fmicb.2022.885312.
4. Ogongo P, et al. *Front Immunol.* 2019;10:992. doi: 10.3389/fimmu.2019.00992.
5. Moliva JI, et al. *J Infect Dis.* 2019;220(3):514-523. doi: 10.1093/infdis/jiz138.

Detección rápida de *M. tuberculosis complex* y resistencia a rifampicina e isoniazida mediante Standard™ M10 MDR-TB

Lucía Fernández Delgado L¹, Erika García de Cara¹, Cristina Arín¹, Fernando Alcaide^{1,2}

¹Servicio de Microbiología. IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge. ²Departament de Patologia y Terapèutica Experimental. Universitat de Barcelona. FUITB. GEIM. Barcelona.

Correspondencia:

Lucía Fernández

E-mail: lfernandezd@bellvitgehospital.cat

Introducción

El diagnóstico rápido y sensible de la enfermedad tuberculosa (TB) y de la multirresistencia (MDR) son dos de los pilares básicos en el control mundial de la tuberculosis. Recientemente, se ha desarrollado un sistema automático y rápido (<90 min) de PCR a tiempo real (STANDARD™ M10 MDR-TB) que integra la extracción del ADN, la amplificación genómica (PCR), la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) y la resistencia a la rifampicina (RMP; gen *rpoB*) e isoniazida (INH; genes *KatG* e *inhA*) en un mismo cartucho de reacción.

Objetivo

Evaluar la capacidad y fiabilidad del sistema STANDARD™ M10 MDR-TB (M10) para el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la posible multirresistencia en muestras clínicas en un área con baja prevalencia de TB.

Material y método

Se estudiaron un total de 100 muestras clínicas de origen respiratorio, todas sometidas a un proceso de descontaminación. La mayoría de ellas habían sido congeladas previamente (n = 75), 65 con cultivo positivo de MTBC (4 resistentes a la INH y 2 resistentes a la INH y RMP) y 10 con micobacterias no tuberculosas (MNT).

En una segunda fase se seleccionaron para su análisis 25 muestras clínicas frescas con baciloscopia o PCR positiva de muestra directa mediante un método distinto. De estas, 22 presentaron cultivo positivo de MTBC (1 resistente a la INH) y en 3 se aisló una MNT. En todas las muestras se realizó: tinción de Ziehl-Neelsen, cultivos sólidos (Lowenstein-Jensen) y líquidos (7H9) en sistemas automatizados, detección directa con el sistema M10 y pruebas de sensibilidad a la INH y RMP con el BACTEC MGIT960.

Resultados

Del conjunto de las muestras congeladas, el M10 detectó material genético de MTBC en el 92% (60/65) de las muestras con cultivo positivo de MTBC, logrando un 100% de detección en las muestras con baciloscopia positiva. Se detectó MTBC en el 94% (49/52) de los esputos y el 85% (11/13) de las muestras broncoscópicas. En 4 de las 5 muestras con PCR negativa, el cultivo fue positivo a los 42 días. Las muestras con M10 positivo tuvieron un tiempo de crecimiento significativamente menor que las muestras con M10 negativo (media: 11 días vs. 22,6 días; p <0,0001). En todas las muestras con aislamiento de MNT, el M10 fue negativo.

Respecto a las muestras con MTBC resistentes a la RMP (n = 2) y/o INH (n = 6), el M10 fue positivo en la detección de MTBC en el 100% (6/6) de las muestras; pero la resistencia geno-

Tabla 1. Resultados de la detección de MTBC y resistencia a RMP e INH en las muestras con cultivo positivo para MTBC. Detección de sensibilidad: completa (resultado para INH y RIF), parcial (resultado sólo para INH o RIF) o indeterminada (indeterminada para INH y RIF).

	Detección de MTBC	Detección de resistencia antibiótica		
		Completa	Parcial	Indeterminada
Muestras congeladas				
Cepas RMP-R (n = 2)	2	0	NA	2
Cepas INH-R (n = 6)	6	3	NA	3
Baciloscopia negativa (n = 22)	17	8	1	8
Baciloscopia positiva (n = 43)	43	39	2	2
Total (n = 65)	60	47	3	10
Muestras frescas				
Cepas INH-R (n = 1)	1	1	NA	0
Baciloscopia negativa (n = 4)	3	0	0	3
Baciloscopia positiva (n = 18)	18	17	1	0
Total (n = 22)	21	17	1	3

típica sólo pudo detectarse en aquellas cepas con mayor carga bacilar: se detectó resistencia a INH en 3 de las 6 cepas resistentes. En el resto de cepas no se pudo determinar la resistencia antibiótica por PCR, obteniendo un resultado indeterminado (Tabla 1).

Hubo además 10 muestras con crecimiento de MTBC sensible a la INH y RMP en las que no se pudo determinar la sensibilidad antibiótica por PCR: en 8 casos el resultado fue indeterminado para ambos antibióticos y en 2 casos se pudo determinar la sensibilidad a la INH pero no a la RMP.

En las muestras en las que sí se pudo determinar la sensibilidad o resistencia antibiótica por PCR (47/65), hubo un 100% de concordancia con pruebas fenotípicas, obteniendo una especificidad del 100%.

Para evaluar el rendimiento del M10 en muestras clínicas frescas, se analizaron 25 descontaminadas recientemente. De nuevo, el M10 fue negativo en todas las muestras con aislamiento de MNT (3/3). Se detectó material genético de MTBC en el 95,5% (21/22) de las muestras con cultivo positivo de MTBC. El M10 identificó correctamente la única cepa resistente a INH y todas las cepas clasificadas como sensibles por PCR fueron confirmadas por antibiograma. En 4 muestras (con crecimiento de MTBC sensible) no se pudo determinar la resistencia antibiótica por PCR: en 3 muestras con baciloscopia negativa fue indeterminado tanto el resultado para los genes implicados en la resistencia a RMP como a INH, y en una muestra con baciloscopia positiva sólo el resultado de la resistencia a INH fue indeterminado.

Conclusiones

El sistema STANDARD™ M10 MDR-TB ha demostrado ser un sistema de detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* sencillo, muy rápido, específico y bastante sensible a partir de muestras clínicas respiratorias. Además, permite la detección simultánea de genes implicados en la resistencia a la rifampicina e isoniacida, si bien su sensibilidad no alcanza la de los niveles de detección del microorganismo, y en especial, en las muestras paucibacilares.

Globalmente, no se observaron diferencias en el rendimiento del sistema M10 a partir de muestras clínicas frescas o congeladas. Las variaciones de los resultados observados con esta plataforma, probablemente están condicionadas por las diferentes cargas bacilares de las muestras incluidas en el estudio. Actualmente el sistema ha sido probado con muestras descontaminadas, y tal vez el uso de muestra clínica directa podría mejorar el rendimiento de esta técnica. Con todo, en más de tres cuartas partes de las muestras con baciloscopia negativa (paucibacilares), MTBC fue detectado mediante este sistema y la sensibilidad alcanzó el 100% en los casos con baciloscopia positiva. Esto subraya el valor del M10 como una buena herramienta diagnóstica de tuberculosis, pudiendo tener un valor añadido en la detección de la sensibilidad genotípica a la INH y RMP en determinadas circunstancias.

Comparación entre el aspirado bronquial y el lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la TB pulmonar

María Teresa Tórtola Fernández

Unidad de Micobacterias. Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

M. Teresa Tórtola

E-mail: mariateresa.tortola@vallhebron.cat

Introducción

La detección microbiológica de la tuberculosis (TB) es fundamental porque permite diagnosticar correctamente a los pacientes e iniciar el tratamiento más eficaz y lo antes posible.

El esputo es la muestra más frecuentemente utilizada para realizar el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. El problema surge cuando el paciente no expectora o no se puede obtener un esputo de la calidad adecuada para realizar el diagnóstico. En estos casos se puede recurrir al esputo inducido, o a técnicas más invasivas como el aspirado gástrico o a las muestras obtenidas por técnicas broncoscópicas como el aspirado bronquial (BAS) y el lavado broncoalveolar (LBA).

Nuestro objetivo principal fue comparar el rendimiento diagnóstico del BAS y del LBA en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y como objetivo secundario evaluar el rendimiento diagnóstico del BAS y del LBA para las micobacterias no tuberculosas (MNT).

Material y método

Durante los años 2022 y 2023 a todos los pacientes adultos provenientes del Servicio de Neumología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona con sospecha de TB pulmonar y con baciloscopia negativa o con esputo escaso se les recogió un BAS y un BAL. Tanto al BAS como al LBA se les realizó tinción de auramina y Ziehl-Neelsen para comprobar la positividad de la tinción fluorescente, cultivo en BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Baltimore, MD) y el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert ultra) (Cepheid, Sunnyvale, CA). El cultivo se consideró el *gold standard*.

Resultados

El total de muestras estudiadas fue de 443. La edad media de los pacientes fue de 58 años, y 190 (42,8%) fueron mujeres y 253 hombres (57,1%) con una media de edad de 57 y 58 años respectivamente.

El número total de muestras con cultivo positivo a *M.tb* fue de 14, el total de Xpert ultra positivos a *M.tb* complex fue de 16 y por último, el total de muestras con diagnóstico microbiológico positivo para *M.tb* (con cultivo y/o Xpert ultra positivos a *M.tb*) fue de 17.

El porcentaje de muestras con cultivo positivo a *M.tb* fue un 21,4% superior en las muestras de BAS con respecto a las muestras del LBA, sin embargo, este incremento no es significativo porque los límites del intervalo de confianza incluyen el valor cero.

En las muestras con diagnóstico microbiológico positivo para *M.tb* (con cultivo y/o Xpert RIF/MTB ultra positivos a *M.tb*) el porcentaje del BAS fue un 11,4% superior con respecto al LBA (58,8%, 10/17), sin embargo, este incremento no es significativo porque los límites del intervalo de confianza incluyen el valor cero.

El número total de muestras con cultivo positivo a MNT fue de 7, los cultivos positivos para el BAS y el LBA fue de 7 (100%) y 4 (57,1%) respectivamente.

Conclusión

Con el BAS se obtuvo un mejor rendimiento diagnóstico que con el LBA tanto en los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar como en la infección respiratoria por una micobacteria no tuberculosa.

Aspectos destacados, resultados y lecciones del proyecto SMA-TB

Cristina Vilaplana^{1,2,3,4}, en representación del Consorcio SMA-TB

¹Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE). Germans Trias i Pujol Foundation & Hospital (IGTP-HUGTIP). Can Ruti Campus. Badalona. Barcelona. ²Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. ⁴Microbiology Department. Northern Metropolitan Clinical Laboratory. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@igtp.cat

La investigación biomédica enfrenta crecientes desafíos debido a su complejidad y altos costos. El acceso rápido y exhaustivo a la literatura, junto con las herramientas de colaboración remota y los avances tecnológicos, ha facilitado la realización de proyectos más ambiciosos. Para financiar estos proyectos, es habitual recurrir a múltiples fuentes de financiación. Los programas públicos de la Comisión Europea (CE) representan una oportunidad clave, ya que no solo cubren gastos esenciales sino que también proporcionan un entorno para crear redes de colaboración que suelen perdurar más allá del proyecto. Sin embargo, estas convocatorias son extremadamente competitivas, y solo alrededor del 10% de las propuestas logran financiación, requiriendo una preparación intensiva de varios meses. El consorcio SMA-TB, formado por 9 instituciones de 7 países, fue uno de los afortunados en obtener una subvención Horizon 2020. El proyecto se organiza en tres paquetes de trabajo científicos, cada uno vinculado a un objetivo específico. Partiendo de la hipótesis de que la hiperinflamación causa daño pulmonar y se asocia a peores resultados, evaluamos dos antiinflamatorios como coadyuvantes del tratamiento estándar^{1,2}. Aunque habíamos preparado la documentación con antelación, la pandemia de COVID-19 retrasó las aprobaciones éticas en dos meses, lo que nos llevó a iniciar el ensayo ocho meses más tarde de lo previsto. Además, la reducción global de casos de tuberculosis debido a la pandemia afectó el reclutamiento de participantes. Aun así, gracias a un esfuerzo adaptativo considerable, logramos superar el 50% de reclutamiento requerido por la CE, alcanzando un 67% y obteniendo una colección de más de 18.000 muestras de 223 pacientes con datos asociados. Actualmente estamos analizando los resultados. En cuanto al segundo paquete de trabajo, identificamos 12 determinaciones clave (del patógeno y del huésped) relevantes para evaluar la evolución del tratamiento y discriminar entre pacientes con buen y mal pronóstico, validando clínicamente tres pruebas. Hasta la fecha, este paquete ha generado 10 publicaciones científicas y varios protocolos³. Para el tercer paquete de trabajo, partimos de la premisa de que un algoritmo capaz de predecir la respuesta al tratamiento o el resultado final sería crucial para el control de la tuberculosis. Desarrollamos una

estrategia de estratificación utilizando enfoques de biología de sistemas y ciencia de datos. Hasta ahora, hemos identificado 14 biomarcadores moleculares que permiten discriminar entre respondedores y no respondedores a las terapias dirigidas contra el huésped, y estamos avanzando en la definición detallada del algoritmo médico.

A tres meses del cierre del proyecto, los beneficios son claros. Se ha fortalecido la capacidad investigadora mediante la incorporación y formación de personal, la publicación de artículos de acceso abierto y el desarrollo de protocolos para la difusión del conocimiento, accesibles en Zenodo⁴. La validación clínica de tres pruebas y la identificación de biomarcadores clave aportan mejoras inmediatas a la gestión clínica, mientras que los datos sobre tuberculosis multiresistente han contribuido al desarrollo de sistemas de salud más resilientes en Sudáfrica y Georgia. Los impactos socioeconómicos incluyen un aumento del empleo y una mejor comprensión del estado socioeconómico de los pacientes con tuberculosis. En el ámbito tecnológico, se ha reforzado el liderazgo europeo en ensayos clínicos multicéntricos. Además, se han identificado marcadores para estudios futuros y se ha fortalecido la colaboración dentro y fuera de Europa, lo que posiciona al consorcio para nuevas solicitudes de subvención y la explotación de los resultados obtenidos. En conjunto, el proyecto presenta un balance altamente positivo, destacando por su impacto científico, social y tecnológico, con perspectivas prometedoras a futuro.

Bibliografía

1. Vilaplana C, Martinson N, Vashakidze S. Adjunctive Acetylsalicylic Acid and Ibuprofen for Tuberculosis (SMA-TB). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04575519> (2020).
2. Arias L, Otwombe K, Waja Z, Tukvadze N, Korinteli T, Moloantoa T, et al. SMA-TB: study protocol for the phase 2b randomized double-blind, placebo-controlled trial to estimate the potential efficacy and safety of two repurposed drugs, acetylsalicylic acid and ibuprofen, for use as adjunct therapy added to, and compared with, the standard WHO recommended TB regimen. *Trials*. 2023 Jun 28;24(1):435. doi: 10.1186/s13063-023-07448-0.
3. CORDIS European Commission. SMA-TB project CORDIS webpage. <https://cordis.europa.eu/project/id/847762> (2020).
4. SMA-TB H2020-funded project repository. Available at: <https://zenodo.org/communities/sma-tb>

MESA: Innovaciones y avances en epidemiología molecular y genómica en estudios de contactos

Moderadores: **Pere J. Cardona.** *Servicio de Microbiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Cristina Pitart. *Servicio de Microbiología Hospital Clínic. Barcelona.*

Retos y avances en la estrategia de epidemiología genómica de la TB en Cataluña (TB-SEQ)

Elisa Martró^{1,2,3} en nombre del grupo de estudio TB-SEQ

¹*Servei de Microbiologia. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Institut d'Investigació i Hospital Germans Trias i Pujol (IGTP-HUGTIP). Badalona.*
²*Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.* ³*Pathogen Diagnostics and Genomic Epidemiology research group.*

Correspondencia:

Elisa Martró

E-mail: emartro@igtp.cat

Inicios e implementación de la estrategia TB-SEQ

A finales del año 2021 se inició el proyecto piloto TB-SEQ, con el objetivo de integrar la genómica del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) en las actividades formales de vigilancia epidemiológica para mejorar el control y la prevención de la tuberculosis (TB) en Cataluña. Esta estrategia se implementó formalmente a finales de 2022 como una nueva línea de acción impulsada por el *Servei de Prevenció i Control de la TB de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de l'Agència de Salut Pública de Catalunya*. El Servicio de Microbiología del Laboratorio Clínico Metropolitana Norte (LCMN) en el HUGTIP, centraliza y realiza la secuenciación de genoma completo de los cultivos positivos de TB, y actúan como colaboradores indispensables la Unidad de Genómica de la Tuberculosis (IBV-CSIC, Valencia), los laboratorios públicos y privados de Cataluña, los Servicios de Vigilancia Epidemiológica (SVE) de Cataluña y la *Agència de Salut Pública* de Barcelona¹.

Principales avances y retos encontrados

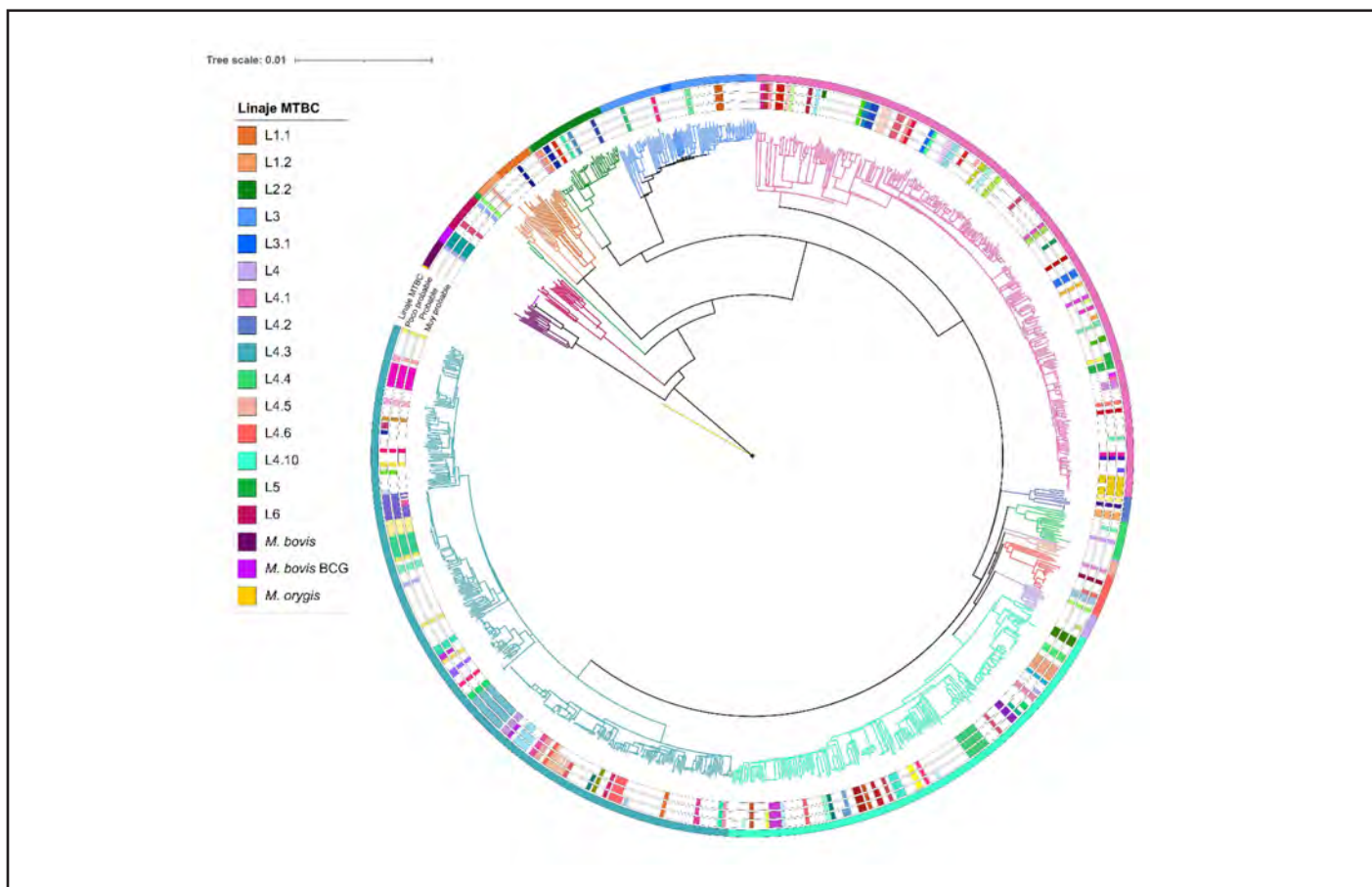
Hasta agosto de 2024 se han registrado un total de 1886 cultivos positivos de MTBC por parte de los 17 laboratorios que centralizan el envío de los cultivos al Servicio de Microbiología del HUGTIP, provenientes de los 43 laboratorios donde se han recibido las muestras clínicas. Uno de los principales retos ha sido poder vincular algunos de estos cultivos a los casos notificados en el *Registre Epidemiològic de Catalunya* (REC), por falta de información identificativa. En total, 420 casos se han eliminado por este y otros motivos (principalmente por caso duplicado). En total, se ha reportado al *Servei de Prevenció i Control de la TB* la

información generada por secuenciación de 1129 casos (Figura 1); de los casos de TB con cultivo positivo notificados en el REC durante 2023, se han secuenciado el 66,8%. Se está trabajando para poder secuenciar el máximo de cultivos positivos de Cataluña.

Un grupo de los casos que se secuencian corresponden a los solicitados activamente por los SVE en caso de brotes u otras situaciones epidemiológicas consideradas de interés. Se prioriza el procesamiento de estos cultivos para poder informar sobre su relación genómica, especialmente aquellas en que la relación entre las cepas es muy probable (0-5 SNPs de diferencia, transmisión reciente). Asimismo, para los clústeres de transmisión identificados que resultan de especial interés, se generan figuras de redes que muestran la direccionalidad de la transmisión, análisis que permite identificar qué casos tendrán, con mayor probabilidad, un vínculo epidemiológico entre ellos para facilitar la investigación del brote. Cuando el análisis está realizado se envían los resultados en forma de informe a los SVE que lo han solicitado; y se van actualizando periódicamente si se identifican nuevos casos involucrados.

Por otro lado, también se secuencian el resto de aislados de MTBC, aunque no exista sospecha de vínculo epidemiológico, para detectar posibles transmisiones que no se hayan detectado mediante la estrategia de estudio de contactos. Hasta ahora se han realizado cinco declaraciones de los clústeres genómicos identificados, y se ha diseñado un informe gráfico para poder identificar tendencias temporales en cuanto a número total de clústeres, porcentaje de casos en transmisión reciente, los linajes de MTBC circulantes, la caracterización de clústeres formados por casos de diferentes áreas, y la distribución espaciotemporal de los clústeres. Hasta la fecha, se han identificado 108 clústeres genómicos que incluyen un total de 346 casos con transmisión muy

Figura 1. Árbol filogenético de máxima verosimilitud de los casos secuenciados. Las ramas están coloreadas de acuerdo con el linaje de MTBC. Sobre cada anillo (de dentro hacia afuera) se representan coloreados los clústeres genómicos detectados a 0-5 SNPs de diferencia entre pares de casos (asociación epidemiológica muy probable), 6-10 SNPs (asociación probable), y 11-15 SNPs (asociación poco probable).



probable. Estos datos indican que el 30.9% de los casos agrupan en clústeres de transmisión reciente, evidenciando una transmisión comunitaria considerable en Cataluña. Al compararse estos datos con la información de los estudios de contactos realizados, únicamente para el 25,6% de los casos en clúster de transmisión muy probables se había detectado un vínculo epidemiológico².

Así mismo, se ha realizado un análisis conjunto de los casos secuenciados tanto en Cataluña como en la Comunidad Valenciana, identificándose 61 clústeres genómicos intercomunitarios que abarcan 359 casos (9% del total), basados en una distancia de 15 SNP (transmisión antigua) para tener en cuenta el amplio periodo de muestreo de 2014-2023. Sin embargo, 17 de los clústeres incluyen eventos de transmisión recientes³. Estos hallazgos subrayan el impacto significativo de la transmisión reciente entre CCAA y evidencian la necesidad de establecer una estrategia de vigilancia genómica a nivel nacional.

Desde sus inicios, se ha trabajado para agilizar los tiempos de respuesta desde la recogida de los cultivos en los laboratorios hasta la declaración de toda la información generada por secuen-

ciación, para que ésta pueda tener el máximo impacto. Si bien aún se está trabajando para agilizar los flujos de información, la estrategia TB-SEQ está demostrando el valor de la integración de la secuenciación de base poblacional en la vigilancia y control de la TB en Cataluña.

Bibliografía

1. Saludes V, Sicart-Torres E, Pequeño S, López MG, Bordoy AE, Ciruela P, *et al.* TB-SEQ: una nueva estrategia de epidemiología genómica para complementar el estudio de contactos de la tuberculosis en Cataluña. *Enf Emerg.* 2023;22(3):220-231.
2. Bordoy AE, Saludes V, icart-Torres E, Pequeño S, López GM, Gavalrà L, *et al.* Integrating genomic surveillance for tuberculosis control in Catalonia. 44th Annual Meeting of The European Society of Mycobacteriology, 2024.
3. López M, Saludes V, Sicart-Torres E, Gavalrà L, Bordoy A, Cano P, *et al.* Cruzando fronteras: evidencia genómica de la transmisión intercomunitaria de la tuberculosis en España. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, SEIMC, 2024.

Innovaciones en epidemiología genómica: velocidad, precisión, análisis clínico e interterritorial

Darío García de Viedma

Hospital Gregorio Marañón. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

La introducción de la secuenciación de genoma completo para caracterizar con máxima precisión las cadenas de transmisión de la tuberculosis ha supuesto el inicio de una nueva era de epidemiología genómica en esta enfermedad. La mayor precisión aportada por estas estrategias genómicas es especialmente útil en escenarios socio-epidemiológicos de alta complejidad, en los que es obligado aplicar las aproximaciones analíticas más refinadas. Almería es un claro ejemplo de esta complejidad, con un 80% del total de casos de TB en 2023 correspondiendo a migrantes y con tasas de incidencia globales 4-5 veces por encima de los valores medios nacionales.

En esta población, llevamos más de dos décadas aplicando soluciones de vigilancia innovadoras, que descansan en el trabajo integrado de microbiólogos y epidemiólogos, persiguiendo un constante refinamiento en las estrategias aplicadas, tanto para el análisis de las cepas de *M. tuberculosis* como el de los individuos enfermos y de sus entornos.

Tras una primera etapa en la que se ha logrado ajustar la integración del análisis genómico con el estudio epidemiológico exhaustivo, estamos comenzando una segunda etapa, caracterizada por una explotación más detallada de los datos genómicos y por la reducción de los tiempos de respuesta; todo ello con el objetivo de aproximar al máximo la caracterización precisa de los casos en clúster al momento de su diagnóstico, para garantizar el máximo impacto en las intervenciones de control, diseñadas en función de la naturaleza de cada clúster.

En este sentido, tras un primer análisis cuantitativo de los SNP diferenciales entre las cepas, que nos permite identificar los casos que están en clúster¹, hemos pasado a un segundo nivel de análisis genómico más cualitativo/evolutivo, atendiendo a la distribución de esos SNP entre los casos de cada clúster. De este modo, podemos diferenciar entre casos:

- Implicados en una transmisión activa reciente entre ellos (conectados a 0-2 SNP con otros casos diagnosticados recientemente; Figura 1A).
- Supertransmisores, que han generado un elevado número de casos secundarios.
- Que han debido de participar en la cadena de transmisión pero que no han sido aún diagnosticados.

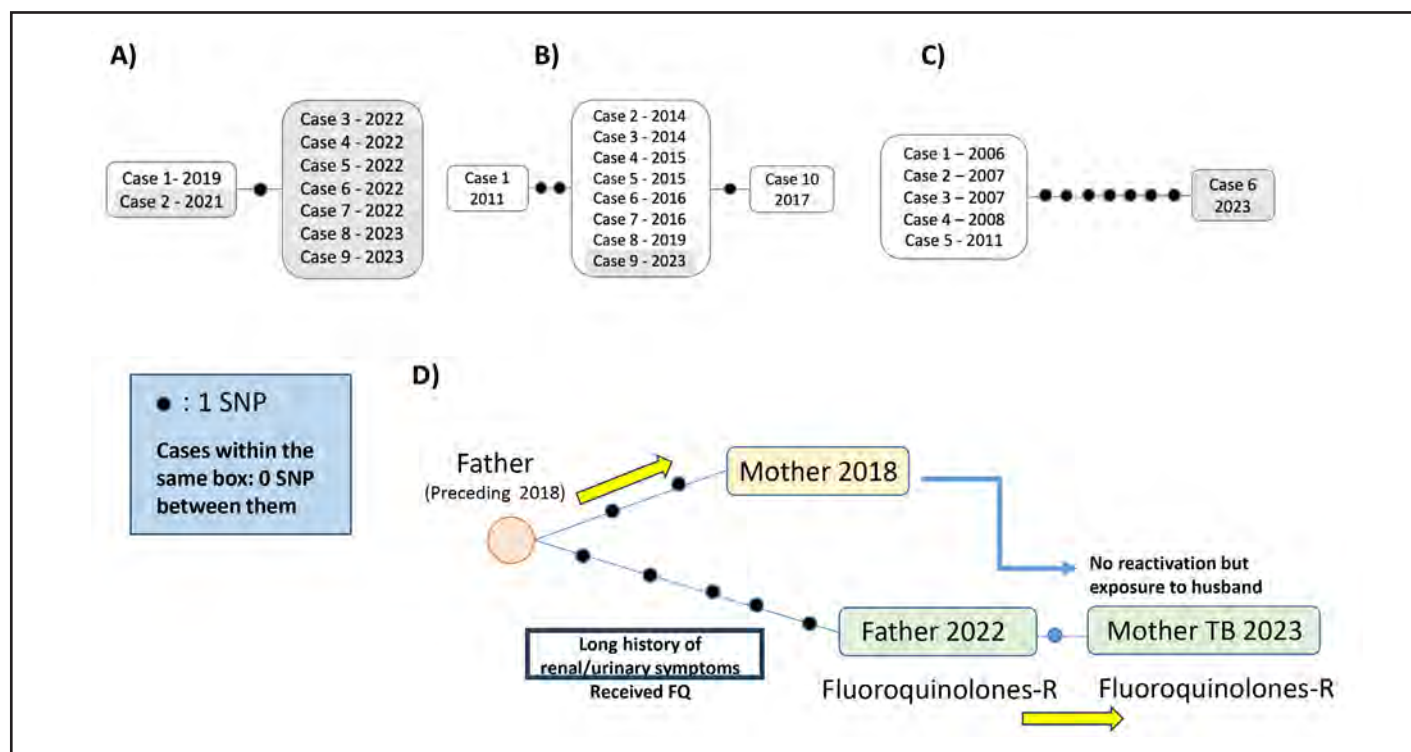
- Que corresponden más probablemente a reactivaciones de exposiciones en el pasado (conectados con casos diagnosticados hace varios años; Figura 1B) que a transmisiones recientes.
- Con demoras diagnósticas prolongadas (en ramas con un número elevado de SNP con respecto al caso previo; Figura 1C). Estos estudios, asimismo, nos han permitido documentar el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la transmisión de la TB, así como reinterpretar clústeres inicialmente considerados como microepidemias familiares, que escondían realmente una mayor complejidad (Figura 1D).

Este nuevo análisis refinado de las relaciones genómicas entre los casos de un clúster debe de ser complementado con los datos clínicos de los pacientes, para finalmente corroborar aquellos casos que, a partir de la interpretación genómica probablemente corresponden a TB primaria o posprimaria, así como a demoras diagnósticas/cuadros subclínicos. La participación de los neumólogos o infectólogos que manejan a los pacientes supone el último avance en la discusión interdisciplinar abordada en nuestros estudios en Almería.

En nuestra persecución constante de los tiempos de respuesta más rápidos, estamos comenzando a generar estos análisis genómicos mediante los nuevos sistemas de secuenciación en nanoporos, más rápidos y flexibles, que nos permiten acelerar al máximo la identificación y caracterización de los casos en clúster, trabajando sobre los cultivos primarios², sin necesidad de esperar a subcultivos, e incluso abordando la secuenciación directa sobre muestra respiratoria.

Una vez que hemos logrado optimizar al máximo los diferentes aspectos analíticos en los que descansa el trabajo en epidemiología genómica, nos disponemos a abordar una mejora estratégica de gran calado: la integración de los resultados genómicos de casos de TB obtenidos en las poblaciones de nuestro territorio que cuentan con estudios con base poblacional (Cataluña, C. Valenciana, Aragón, Madrid, Sevilla y Almería). De este modo, podremos abordar el análisis de un aspecto de la epidemiología genómica de la TB que hasta ahora era inaccesible, la transmisión interterritorial, elemento clave en nuestro

Figura 1.



escenario de estudio, con una proporción elevada de población migrante, con una alta movilidad.

La sinergia entre microbiólogos de diferentes CCAA asegurando un análisis genómico refinado, rápido e integrado, epidemiólogos apoyados en agentes comunitarios en salud, que reorientan de modo eficaz sus estrategias de control guiados por los hallazgos genómicos, constituye un modelo innovador de trabajo que nos permite optimizar el impacto de los recursos de control de la tuberculosis en poblaciones complejas, así como extender la vigilancia de la transmisión más allá de cada población o territorio.

Bibliografía

- Abascal E, Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, Chiner-Oms Á, 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;24(4):1800005.
- Sanz-Pérez A, Rodríguez-Grande C, Buenestado-Serrano S, Martínez-Lirola MJ, Plata-Barril B, Herranz-Martín M, *et al.* Reducing delays in the genomic epidemiology of tuberculosis: a flexible and decentralized analysis of each incident case. *Journal of Infection and Public Health* 2024;10.21203/rs.3.rs-4729960/v1.

Understanding the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* for the treatment and control of TB

Mariana Gabriela López¹, Iñaki Comas^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina de València. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. València. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública. Grupo en Biomedicina. Instituto de Biomedicina de Valencia IBV-CSIC. Valencia.

Correspondence:

Iñaki Comas

E-mail: icomas@ibv.csic.es

Genome sequencing technologies are slowly making their way into tuberculosis (TB) clinical settings, although they have already had a significant impact on biomedical research (Comas, 2023). In this review, I will primarily focus on the role of *Mycobacterium tuberculosis* genomics in public health and how we can improve TB control by understanding the evolution and epidemiology of the pathogen. I will provide examples of how we use genome sequence data for drug resistance control in different countries, along with relevant public health lessons.

The use of genomes as a diagnostic tool for drug resistance has been gradually gaining momentum over recent years, primarily for two reasons. First, genome sequencing is becoming increasingly affordable. As a result, it can now be used to characterize the bacteria infecting individual patients. Second, we have access to catalogs of drug resistance mutations that allow us to identify whether a genome harbors any mutations associated with drug resistance. These catalogs are based on large collections of strains with corresponding genome sequence and phenotypic data to assess drug resistance. The most commonly used catalog has been developed by the Foundation for Innovative Diagnostics (FIND) on behalf of the World Health Organization (WHO) (WHO 2023). The first version of the catalog already demonstrated high sensitivity and specificity for major first-line drugs such as rifampicin and isoniazid. However, it was much more limited in its coverage of novel and repurposed drugs, which are increasingly being used for MDR-TB treatment. To address this, a second version was created, based on genomic and phenotypic data from more than 50,000 strains. This strain set included resistant strains for drugs like bedaquiline, linezolid, and delamanid. As a result, the sensitivity of the catalog notably increased for novel and repurposed drugs, particularly bedaquiline (Figure 1). A total of 196 mutations associated with resistance for 13 drugs across 47 genomic regions have already been identified in the catalog, with another 1,004 likely associated. New versions are currently in development, but the catalog is already being widely used in various settings in the following ways:

- For drug resistance diagnosis when genome sequence data is derived from positive cultures.
- For surveillance of drug resistance and monitoring of first-line diagnostic tests.
- For understanding the evolution of drug resistance. I will now present three different TB settings where the application of the catalog and genome sequencing has contributed to local TB control in different ways.

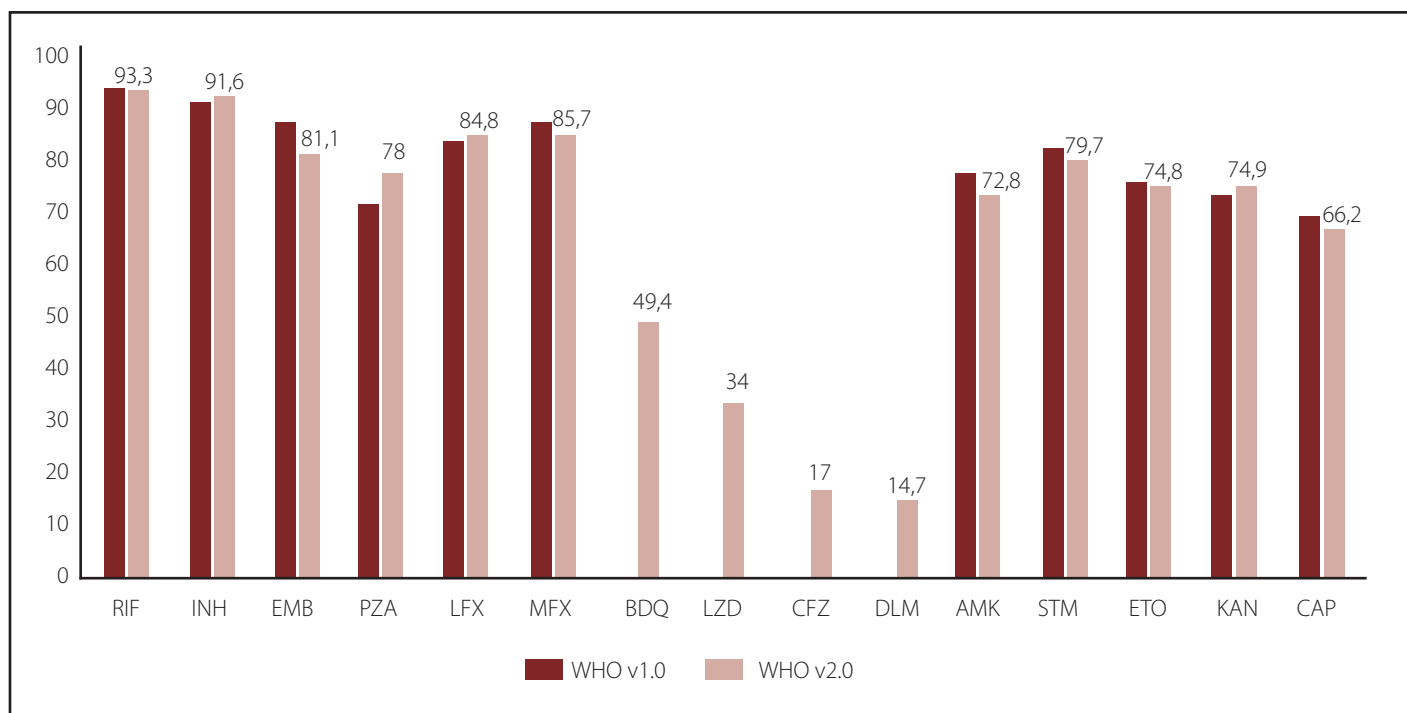
Scenario 1: Improving drug resistance diagnosis in a low TB resistance burden setting

Since 2014, we have been collecting around 70% of the isolates from culture-positive cases in the Comunitat Valenciana.

This gave us a unique opportunity to assess what difference the catalog could have made over the years in the diagnosis of patients. We compared the phenotypic profiles from the hospitals (mainly for first-line drugs) with the genomic predictions from the first version of the WHO catalog. We found a high correlation, with more than 98% accuracy in predicting pan-susceptibility. This indicates that the catalog, when combined with genome data, is an accurate test in low-burden settings. However, some discrepancies between the catalog and phenotypic tests remained, which we were mostly able to resolve. For instance, several mutations to rifampicin and isoniazid are borderline and tend to produce false negatives in the BACTEC system. A few cases with phenotypic resistance remained unexplained which can be due to laboratory errors or because there are still some genes and mutations linked to drug resistance that we have not uncovered. Genome sequences however have the virtue that can be reinterrogated as more evidence and new catalogues are generated. Finally, because the genome provides comprehensive information, we identified resistances not initially screened by phenotypic tests. For example, we found nine cases of mono-resistance to fluoroquinolones. Overall, our results demonstrate the strong performance of the catalog, often complementing culture susceptibility testing and, in some cases, enabling better identification of resistance profiles (García-Marín, 2024).

Scenario 2: Monitoring first-line diagnostics for drug resistance

Worldwide, the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* is commonly performed using molecular-based tests. The most widespread is Xpert/Ultra, which has very high sensitivity for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection and can also identify rifampicin resistance. However, the panel of resistance mutations targeted by Xpert/Ultra is far from complete, raising concerns that some rifampicin resistance may be missed. Additionally, isoniazid resistance is not part of the test. In many parts of the world, including Mozambique, Xpert/Ultra is used as a frontline diagnostic tool, and only those positive for rifampicin resistance undergo more comprehensive phenotypic testing. Recently, we evaluated the performance of Xpert/Ultra by comparing the genome data from culture-positive cases with drug resistance results from Xpert/Ultra. We discovered strains circulating with mutations conferring rifampicin resistance that were not detected by Xpert/Ultra. Furthermore, we found an increasing prevalence of isoniazid mono-resistance that was also undetected by Xpert/Ultra. We also showed that both drug-susceptible and drug-resistant strains are clustering within Mozambique and with strains from neighboring countries. While Xpert/Ultra is a significant advancement in *Mycobacterium tuberculosis* diagnostics, we demonstrate its limitations for drug resistance identification, which may impact individual treatment plans and drug resistance prevalence studies (Mariner-Llícer 2024).

Figure 1. Sensitivity values of the WHO catalogue of mutations version 1 and version 2 for 13 different drugs.

Scenario 3: Emergence of drug resistance in a MDR-TB setting

Most of our understanding of drug resistance is currently based on isolates from sputum or other diagnostic samples. However, these samples may not reflect the complexity of infection within a host. To explore this complexity, we had access to lung resections from surgery patients. Importantly, we were able to analyze multiple isolates from the surgery, including samples from the cavity center, internal and external wall of the cavity, surrounding tissue, and the corresponding sputum sample. When analyzed together in a phylogeny, we found that the samples from the same patient did not always cluster together. Further analysis confirmed that in some cases, the genotype of the bacteria in the sputum differed from that in the lung, indicating polyclonal infections. In several instances, two genotypes coexisted in the same patient (co-infection), while in others, we suspected superinfections from two consecutive transmission events. Two key lessons emerged from this study. First, the coexistence of two different genotypes could not be detected from sputum samples alone, meaning that sputum-based analyses underestimate the true burden of polyclonal infections in Georgia. Second, in many cases, the two genotypes infecting a patient had different drug resistance profiles, highlighting the risks polyclonal infections pose to individualized treatment (Moreno-Molina, 2021).

All these examples together with others shows that genomics is not anymore, a promising tool. The studies show that is

already making a difference in TB control at the individual and population level.

Recommended bibliography

- Cancino-Muñoz I, López MG, Torres-Puente M, Villamayor LM, Borrás R, Borrás-Máñez M, *et al.* Population-based sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* reveals how current population dynamics are shaped by past epidemics. *Elife*. 2022;11:e76605.
- Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Comas I, López MG, Chiner-Oms Á, Farhat MR, Semuto Ngabonziza JC, Campos J, *et al.* Genomic approaches to tuberculosis management and control. pp. 178–190. En: Alberto L. García-Basteiro, Füsün Öner Eyüboğlu, Molebogeng X. Rangaka. *The Challenge of Tuberculosis in the 21st Century*. *European Respiratory Society*, 2023.
- García-Marín AM, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, Villamayor LM, Borrás R, Borrás-Máñez M, *et al.* Role of the first WHO mutation catalogue in the diagnosis of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in the Valencia Region, Spain: a retrospective genomic analysis. *Lancet Microbe*. 2024;5(1):e43–e51.
- Mariner-Llicer C, Saavedra Cervera B, Mambuque E, Gomes N, Mungambe S, Villamayor L, *et al.* Monitoring of First-line Drug Resistance Mutations Outside the Scope of Xpert MTB/RIF Ultra is Needed for Successful Control of DR-TB in Southern Mozambique. *Clin Infect Dis*. 2024;78(4):842–845.
- Moreno-Molina M, Shublazde N, Khurtsilava I, Avaliani Z, Bablishvili N, Torres-Puente M, *et al.* Genomic analyses of *Mycobacterium tuberculosis* from human lung resections reveal a high frequency of polyclonal infections. *Nat Commun*. 2021;12(1):2716.

MESA: Cribajes y estudio de contactos

Moderadores: **Antoni Soriano-Arandes.** *Unidad de Enf. Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona..*
José A. Martínez. *Servicio de Enf. Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*

Estudios de contactos de TB en menores convivientes: ejes de desigualdad. Barcelona 2003-2022

Raquel Prieto-García^{1,2,3}, Joan Pau Millet^{2,3,4}, Antonio Soriano-Arandes⁵, María Espiau⁵, Claudia Broto⁵, Mar Ronda⁶, Núria López⁷, Antoni Noguera-Julian^{8,9,10}, Eva Masdeu Corcoll^{2,3}, Cristina Domingo Jiménez^{2,3}, Miriam Ros Samsó^{2,3}, María Isabel Marcos Arroita^{2,3}, Jesús Edison Ospina Valencia^{2,9}, Carmen García Rebollo⁸, Pere Simón Viván^{1,2,3,4}, Cristina Rius Gibert^{1,2,3,4}

¹Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS). Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. Spain. ²Servei d'Epidemiologia (SEPID). Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona. Spain. ³Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona. Spain. ⁴CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. Spain. ⁵Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Spain. ⁶Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. l'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. Spain. ⁷Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. Spain. ⁸Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria. Servei de Malalties Infeccioses i Patologia Importada. Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu. Barcelona. Spain. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. Spain. ¹⁰Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona. Barcelona. Spain.

Correspondencia:
Raquel Prieto
E-mail: rprieto@aspb.cat

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo una emergencia de salud pública de importancia internacional¹.

La atención centrada en la persona, la implementación de políticas y sistemas de soporte junto a la apuesta por la investigación e innovación en TB constituyen unos de los pilares fundamentales en la eliminación de la TB según la Estrategia End-TB de la OMS²⁻⁴. Dentro del primer pilar, el estudio de contactos y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL) constituyen unos de los pilares fundamentales en la eliminación de la TB según la *Estrategia End-TB* de la OMS²⁻⁴ y son esenciales y se deben comenzar inmediatamente después del diagnóstico de la persona con TBI CI, especialmente cuando éste es bacilífero^{5,6}.

Para el buen control de la TB, se deben incorporar mecanismos de protección social pensados en reducir o prevenir la pobreza, la vulnerabilidad y la exclusión social⁷. En las grandes ciudades, como es el caso de Barcelona, existe una amplia heterogeneidad social con mayor presencia de población en situación de vulnerabilidad en determinados barrios, donde las desigualdades en salud tienden a ser muy marcadas⁸. Estas desigualdades son consecuencia directa de los determinantes en salud a nivel urbano como la gobernanza, el contexto físico, el contexto socioeconómico y el entorno físico. Además, estos determinantes pueden cambiar según los ejes de desigualdad considerados en este estudio (el sexo, la edad y el estatus

migratorio)⁹. Por ejemplo, en la ciudad de Barcelona en el año 2022 la incidencia en menores de 15 años fue de 5,3 casos por 100.000 habitantes.

El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de ITBL y los factores de riesgo asociados a presentar ITBL en contactos de TB menores de 15 años convivientes de un caso índice, considerando los ejes de desigualdad el sexo, la edad y el estatus migratorio.

Material y método

Se realizó un estudio observacional analítico transversal de base poblacional en la ciudad de Barcelona en el periodo 2003-2022. El estudio de contactos fue realizado por el Servicio de Epidemiología de la ASPB con la colaboración de los agentes de salud comunitaria. Fueron incluidos los contactos domiciliarios menores de 15 años de casos índices de TB pulmonar notificados a la ASPB en el periodo 2003-2022.

Se utilizaron Ecuaciones de Estimación Generalizadas (GEE) para predecir el riesgo de ITBL entre los contactos convivientes menores de 15 años de un caso índice de TB.

Resultados

Los contactos de casos de TB convivientes menores de 15 años tuvieron tanto una elevada prevalencia de ITBL (24,5%)

como de TB (7,5%). Los resultados del estudio avalan la importancia de realizar estudios de contactos cuanto antes en el hogar donde hay menores, con especial atención a los menores de 5 años, un colectivo vulnerable, que puede desarrollar TB de forma rápida, y en el que está indicada la quimioprofilaxis primaria.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio permiten concluir la importancia de la realización de estudios de contactos para la detección y el tratamiento de la ITBL en el colectivo de menores de 15 años para evitar la progresión a TB. Se debe continuar aunando esfuerzos para detectar y tratar a esta población cuanto antes siempre bajo la mirada poblacional de desigualdad según la edad, sexo o país de origen pensando en incorporar mecanismos de protección social.

En las Jornadas de tuberculosis, durante la ponencia se presentarán ampliamente tanto la justificación como la metodología y resultados definitivos del estudio.

Bibliografía

1. Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
2. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children, 2015 [cited 2024 Jun 4]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344402/>
3. Martínez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Desai Ahuja S, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973-84.
4. *Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2016.
5. García García MJ. Estudio de contactos de tuberculosis. *Medicina respiratoria*. 2012;37(3):37-47.
6. Barrabeig-Fabregat I, Clotet-Romero L, Mercè R, Orcau-Palau À, Parrón-Bernabé I, Rodés-Monegal A, et al. Recomanacions per a la realització d'estudis de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya. *Scientia* [Internet], 2018. Disponible en: https://scientia-salut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3371/recomanacions_realitzaci%3b3_estudis_contactes_malalts_tuberculosi_Catalunya_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Guidance on Social Protection for People Affected by Tuberculosis, 2024.
8. Borrell C, Pasarín MI, Díez E, Pérez K, Malmusi D, Pérez G, et al. Las desigualdades en salud como prioridad política en Barcelona. *Gac Sanit*. 2020;34(1):69-76.
9. Borrell C, Pons-Vigués M, Morrison J, Díez E. Factors and processes influencing health inequalities in urban areas. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(5):389-91.

Cribado de TB en poblaciones de riesgo

María Ángeles Jiménez Fuentes

Unitat de Tuberculosi Vall d'Hebron-Drassanes. Servei Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

María Ángeles Jiménez Fuentes

E-mail: mangeles.jimenez@vallhebron.cat

Según las últimas recomendaciones de la OMS, del 2020, la detección sistemática de tuberculosis activa (TB) e infección tuberculosa latente (ITL) en personas con factores de riesgo estructurales es una prioridad en los países de baja incidencia.

Los factores de riesgo estructurales incluyen pobreza, desnutrición, problemática de vivienda, dificultad de acceso a la atención sanitaria y condicionan un mayor riesgo de progresión de ITL a TB activa, así como peores resultados del tratamiento de la TB.

Los factores de riesgo estructurales pueden superponerse y no excluyen a otros factores de riesgo clínicos (infección VIH,

diabetes, consumo de drogas, alcoholismo), así frecuentemente interaccionan y se agravan mutuamente¹⁻².

En Cataluña, se recomienda la búsqueda activa de TB e ITB en diversos grupos poblacionales vulnerables con son los usuarios de drogas, las personas sin hogar y los inmigrantes recientes procedentes de zona de alta carga de TB³. Sin embargo, esta actividad aún no se ha incorporado de forma habitual en la práctica clínica y se realiza casi exclusivamente en la Unidades Clínicas de TB, tampoco hay un registro centralizado para recopilar el resultado de los estudios.

La Unitat de TB Vall d'Hebron-Drassanes (anteriormente *Unitat de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Drassanes*) en colaboración con el Programa de Tuberculosis de la *Agència de Salut Pública* de Barcelona, la asistencia primaria y diversas instituciones sociales y ONG mantiene desde los años 90 un programa de búsqueda activa de TB en poblaciones vulnerables de la ciudad, que en sus 30 años de historia se ha ido adaptando a los cambios sociales y demográficos⁴.

Actualmente, la búsqueda activa de TB se dirige a los siguientes grupos poblacionales:

- Personas con historia de sin hogar y personas con dificultades económicas remitidas a comedores sociales a no poder cubrir sus necesidades de alimentación básicas, derivadas por servicios sociales.
- Personas con consumo problemático de alcohol y usuarios de drogas, derivados desde los Centro de Atención y Seguimiento (CAS) y reducción de daños (REDAN).
- Personas migrantes vulnerables procedentes de países de alta incidencia de TB, derivados desde Atención Primaria y diversas entidades.

El algoritmo de estudio incluye visita médica con realización de historia clínica, investigación de antecedentes relacionados con TB (contacto previo, infección, tratamientos realizados) y cuestionario de síntomas (tos, expectoración, hemoptisis, fiebre sudoración nocturna y pérdida de peso). En paralelo se realiza radiología de tórax (postero anterior y perfil) y revisión por el mismo médico que realiza la valoración clínica.

En los pacientes con sospecha clínica o/y radiológica de TB se amplía el estudio con las exploraciones complementarias necesarias para confirmar/descartar TB.

Se garantiza en todos los casos de TB la continuidad asistencial y el tratamiento tuberculostático adecuado, así como

la administración directamente observada siempre que fuera necesaria.

Se realiza estudio de ITL en aquellos sujetos, principalmente inmigrantes, menores y personas con factores riesgo clínicos mediante la realización de prueba de la tuberculina e IGRAs, con indicación profilaxis en los casos que presenten criterios de tratamiento.

En los últimos 5 años (del 1 de enero de 2019 a 31 de diciembre del 2023) se han realizado un total de 6.627 cribados, los sujetos estudiados procedían mayoritariamente de servicios sociales 86%. EL 83% eran hombres y la edad media fue de 43 años (rango 14-90). El 47,6% tenían historia de sinhogarismo y el 69% eran inmigrantes. El país con mayor representación fue Marruecos (25,6%).

Se detectaron un total de 51 casos de TB (Tasa 769.5/100.000). Hubo confirmación microbiológica en el 65% de los casos y en 3 fueron multirresistentes. El 50% de los casos necesitaron tratamiento directamente observado. El 94% de los pacientes completaron el tratamiento.

Bibliografía

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. PMID: 33822560.
2. Heuvelings CC, Greve S, Visser P, Cremers B, Janssen A, Belard S, et al. (2016). *Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations*. 10.2900/72431. Disponible en: www.ecdc.europa.eu
3. *Recomanacions per al cribratge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya*. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2023.
4. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, Peiró JS, de Souza Galvao ML, Maldonado J, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1459-65.

TB systematic screening by molecular testing on stool samples in acutely malnourished children in Angola

Joan Martínez

Servicio de Enf. Infecciosas. Vall Hebron Institut de Recerca. Barcelona.

Correspondence:

Joan Martínez

E-mail: jmc3689@gmail.com

Introduction

Severe Acute Malnutrition (SAM) weakens the immune system, making children more susceptible to infections like TB¹.

Notably, undernutrition is the leading cause of TB in many of the 30 countries most affected by the disease, and in 2022, 12% of TB cases occurred in children aged 0-14, with high mortality in those under five. Diagnosing TB in children is challenging due to

the paucibacillary nature of pediatric TB, the frequency of extra-pulmonary forms, and difficulties in sample collection. This often leads to children in low- and middle-income countries being treated based on clinical suspicion rather than microbiological confirmation². However, rapid molecular testing has improved diagnostic accuracy, particularly with the WHO's recent approval of stool-based molecular testing for TB in children. In Angola, where malnutrition and TB are prevalent, the present study aims to assess the feasibility of implementing the Xpert stool test as a systematic screening method in acute malnutrition units.

Material and method

Cross-sectional study to evaluate the feasibility of systematic TB screening using the Xpert MTB/RIF Ultra[®] on stool samples in children under five admitted to the Acute Malnutrition Unit at Hospital Nossa Senhora da Paz in Angola between March and June 2023. Children with recent TB treatment were excluded. Data collected included sociodemographics, clinical variables, and HIV status, with malnutrition diagnosed based on weight-for-height Z-scores, MUAC, and edema. Stool samples were collected within 48 hours of admission and analyzed within 24 hours using the SOS method to prepare samples. Results were classified as positive, negative, or invalid (considered negative). The study also assessed whether children met the Crofton-Horne-Miller criteria for initiating TB therapy based on their clinical scoring at admission.

Results

Overall, 154 children with acute malnutrition were admitted to the malnutrition unit and all (100%) of them were included in the study. The median age was 14 [12-24] months, with a slight male predominance (78, 50.6%). Family history of TB was reported by 24 (15.6%) participants, but none had undergone previous TB contact screening. The majority (127, 82.5%) had severe acute malnutrition (SAM) based on weight-for-height Z-scores. TB was diagnosed in 8 children (5.2%) through positive Xpert MTB/RIF Ultra[®] results from stool samples, with rifampicin resistance detected in 2 (25%) cases. Interestingly, only 2 (25%) of the TB-

positive children had a Crofton-Horne-Miller score indicating TB at admission. Significant differences were found in weight-for-height Z-scores between TB-positive and TB-negative children, though MUAC did not differ significantly between the groups.

Discussion

Our study found a 5.2% prevalence of microbiologically confirmed TB among acutely malnourished children in Cubal, Angola, using the Xpert MTB/RIF Ultra on stool samples. Most TB cases occurred in children with severe acute malnutrition (SAM). The prevalence exceeds the WHO's 0.5% threshold for systematic screening, highlighting the need for routine TB screening in this population³. However, 15.6% of tests were invalid, suggesting the need for better stool sample processing. TB was more frequent in children with moderate to severe malnutrition. Notably, only 25% of TB-positive children met clinical criteria for empirical treatment at admission. Rifampicin resistance was detected in 25% of TB cases, stressing the importance of drug susceptibility testing. Mortality could be decreased in this population by systematically screening TB as suggested in a recent publication⁴. High participation rates support the feasibility and scalability of stool-based testing, which could reduce hospital stays and costs for families.

Bibliography

1. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17067.
2. Sinha P, Davis J, Saag L, Wanke C, Salgame P, Mesick J, *et al*. Under-nutrition and Tuberculosis: Public Health Implications. *J Infect Dis*. 2019;219(9):1356-1363.
3. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Marcy O, Wobudeya E, Font H, Vessière A, Chabala C, Khosa C, *et al*. Effect of systematic tuberculosis detection on mortality in young children with severe pneumonia in countries with high incidence of tuberculosis: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar;23(3):341-351.

Adenitis por MNT: cohorte de >300 niños con enfermedad confirmada en España, 1996-2023

Antoni Noguera Julián

Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona

Correspondencia:

Antoni Noguera Julián

E-mail: antoni.noguera@sjd.es

Se han descrito más de 190 especies de micobacterias no tuberculosas (MNT) patógenas para el hombre. En el niño pequeño sano, la adenitis cervical de evolución crónica es la infección por MNT más frecuente. En la mayoría de las series, *Mycobacterium avium* complex es la especie más común. En ausencia de confirmación microbiológica por cultivo o técnicas moleculares, que precisan de obtención de una muestra local, el diagnóstico presuntivo de la adenitis por MNT se basa en la presentación clínico-radiológica y los ensayos inmunodiagnósticos para la tuberculosis: la prueba de tuberculina y los test IGRA. La evolución natural de la enfermedad es hacia la curación espontánea, que ocurre tras meses de fistulización y genera cicatrices poco estéticas. El tratamiento antibiótico es largo, combina diversos fármacos, asocia toxicidad y no mejora el pronóstico estético. La linfadenectomía completa suele ser curativa, pero asocia riesgo de parálisis facial.

En este estudio multicéntrico ambispectivo en España, describimos los datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos de una cohorte de 311 casos pediátricos de adenitis por MNT confirmados microbiológicamente en un periodo de 28 años, de 1996 a 2023. La incidencia de enfermedad se mantuvo estable alrededor de un caso por 100.000 niños menores de 5 años durante el periodo 2013-2020, pero disminuyó drásticamente en 2021-2022 coincidiendo con la pandemia por SARS-CoV-2. El inicio de la enfermedad ocurrió en los meses de primavera y en el mes de junio en casi la mitad de los pacientes. En nuestra serie, *Mycobacterium avium* complex (43%) y *Mycobacterium lentiflavum* (39%) fueron las especies más comúnmente identificadas. *Mycobacterium lentiflavum* afectó principalmente a niños más pequeños de la zona central de España, en los últimos 10 años del estudio, y con una mayor predisposición por las cadenas linfáticas submandibulares y preauriculares. La sensibilidad de la prueba de tuberculina fue del 60,4%, mientras que solo 9 de 138 (6,5%) de los niños tuvieron un resultado positivo en los

test IGRA. La combinación prueba de tuberculina positiva y test IGRA negativo se observó en el 67,4% de pacientes a los que se les realizaron ambas pruebas.

La estrategia de tratamiento más común fue la resección quirúrgica completa con o sin tratamiento antibiótico (n = 88 y n = 80, respectivamente), seguida por el tratamiento antibiótico solo (n = 76); entre los primeros, el 10,4% desarrolló parálisis facial transitoria o permanente. Los eventos adversos debidos a los antibióticos fueron poco comunes y casi siempre leves. La formación de nuevas fístulas durante el seguimiento ocurrió con mayor frecuencia en los niños manejados solo con observación en comparación con aquellos tratados solo con antibióticos (45,0% frente a 16,4%). Se observaron cicatrices hipertróficas residuales o decoloración de la piel en el 18,1% y el 9,4%, respectivamente.

Bibliografía recomendada

- Martínez-Planas A, Baquero-Artigao F, Santiago B, Fortuny C, Méndez-Echevarría A, Del Rosal T, *et al*; Spanish Pediatric TB Research Network (pTBred) and the European Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in childrEn (ENSEMBLE) Study. Interferon-Gamma Release Assays Differentiate between *Mycobacterium avium* Complex and Tuberculous Lymphadenitis in Children. *J Pediatr*. 2021;236:211-218.e2.
- Roy CF, Balakrishnan K, Boudewyns A, Cheng A, Chun RH, Daniel SJ, *et al*. International Pediatric Otolaryngology Group: Consensus guidelines on the diagnosis and management of non-tuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;166:111469.
- Saba ES, Ansari G, Hoerter J, Schloegel L, Zim S. The diagnosis of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2024;45(1):104030.
- Tebruegge M, Curtis N. Nontuberculous mycobacterial infections. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Elsevier/Saunders; 2017; p. 806-12.e4.
- Tebruegge M, Pantazidou A, MacGregor D, Gonis G, Leslie D, Sedda L, *et al*. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children - Epidemiology, Diagnosis & Management at a Tertiary Center. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147513.

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

¹*Departament de Física, Computational Biology and Complex Systems (BIOCOM-SC), Universitat Politècnica de Catalunya.* ²*CASE - Physical and Numerical Modelling, Barcelona Supercomputing Center.* ³*Pharmaco- and Device epidemiology, NDORMS, University of Oxford.* ⁴*Microbiologia 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.

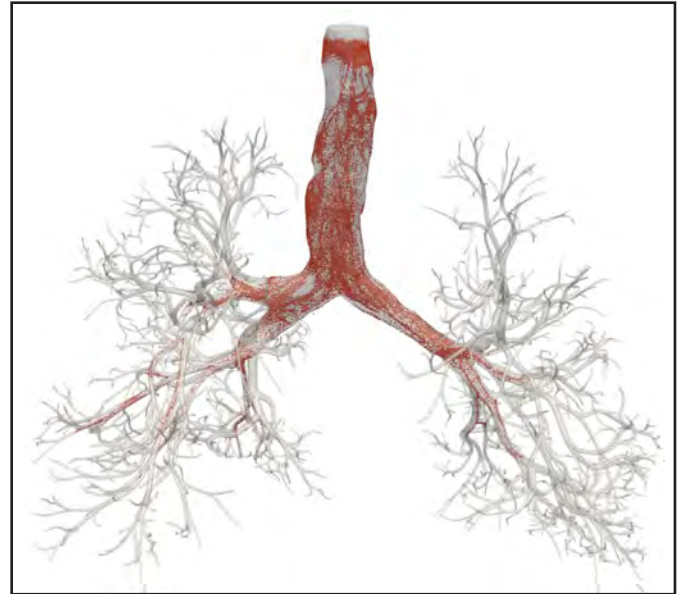
Endogenous reinfection simulation

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^o 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.

Serveis Clínics (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.

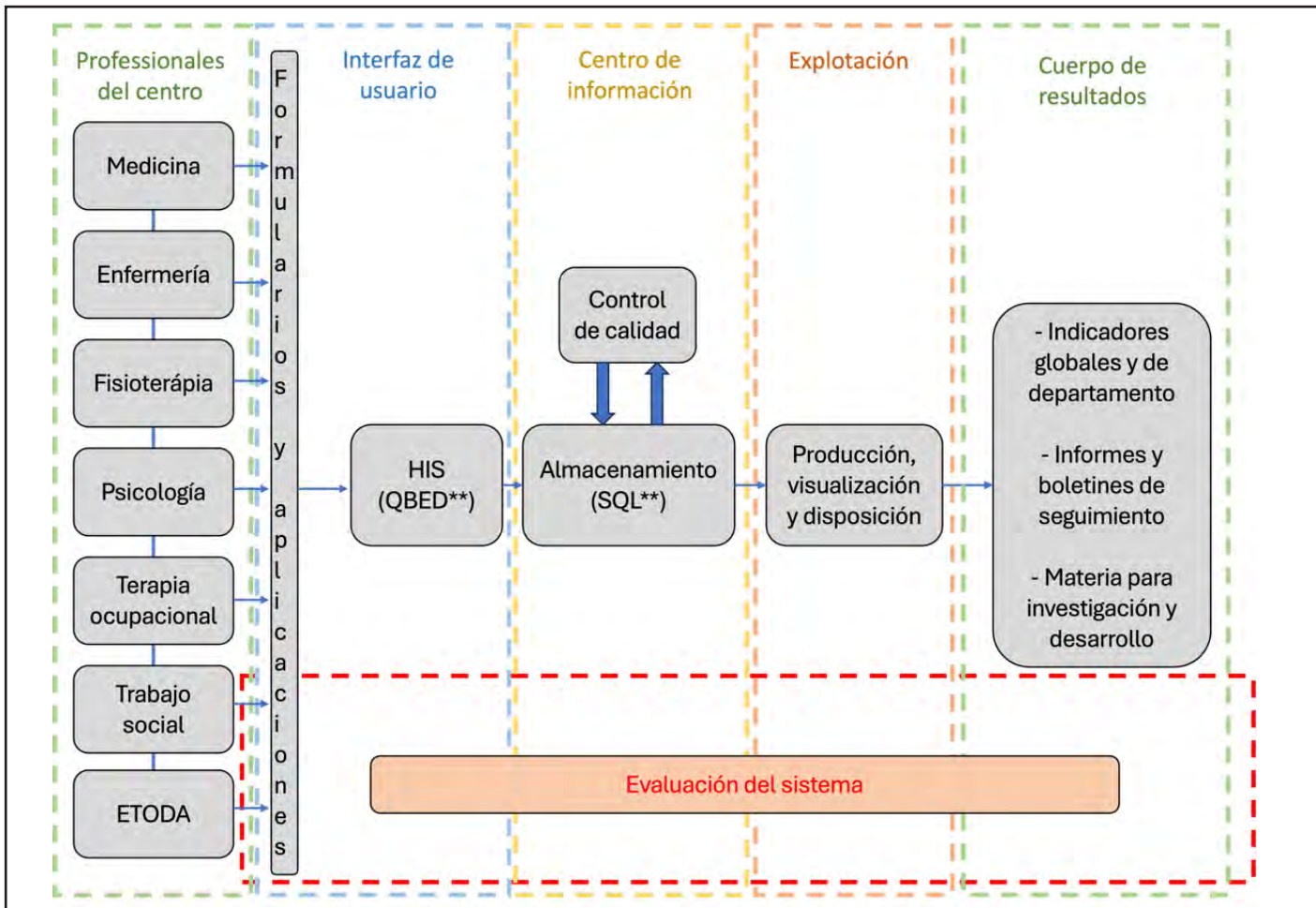
Para generar dicho sistema seguimos la estructura descrita en la Figura 1. Para establecer la estructura y el contenido del

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.

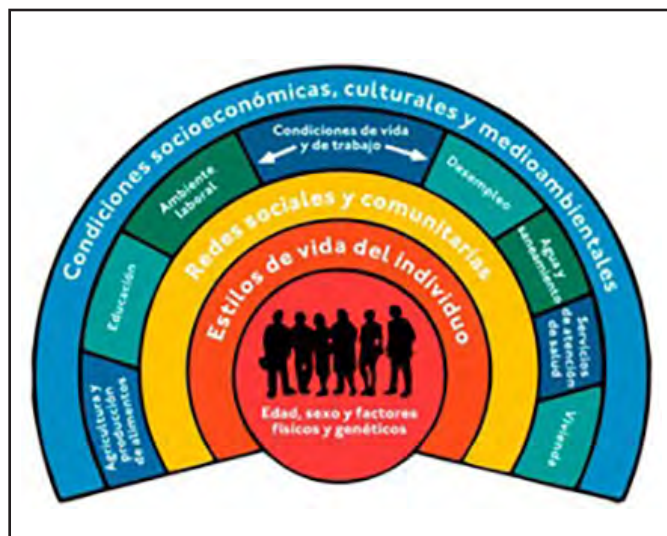
Para ese mismo año, el retraso diagnóstico desde la aparición de síntomas hasta el inicio del tratamiento tuvo una media de 54 días, con gran variedad según la región sanitaria¹. Entre 2014 y 2021 el retraso diagnóstico en los pacientes con TB bacilífera en la ciudad de Barcelona fue de 59 días, con 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

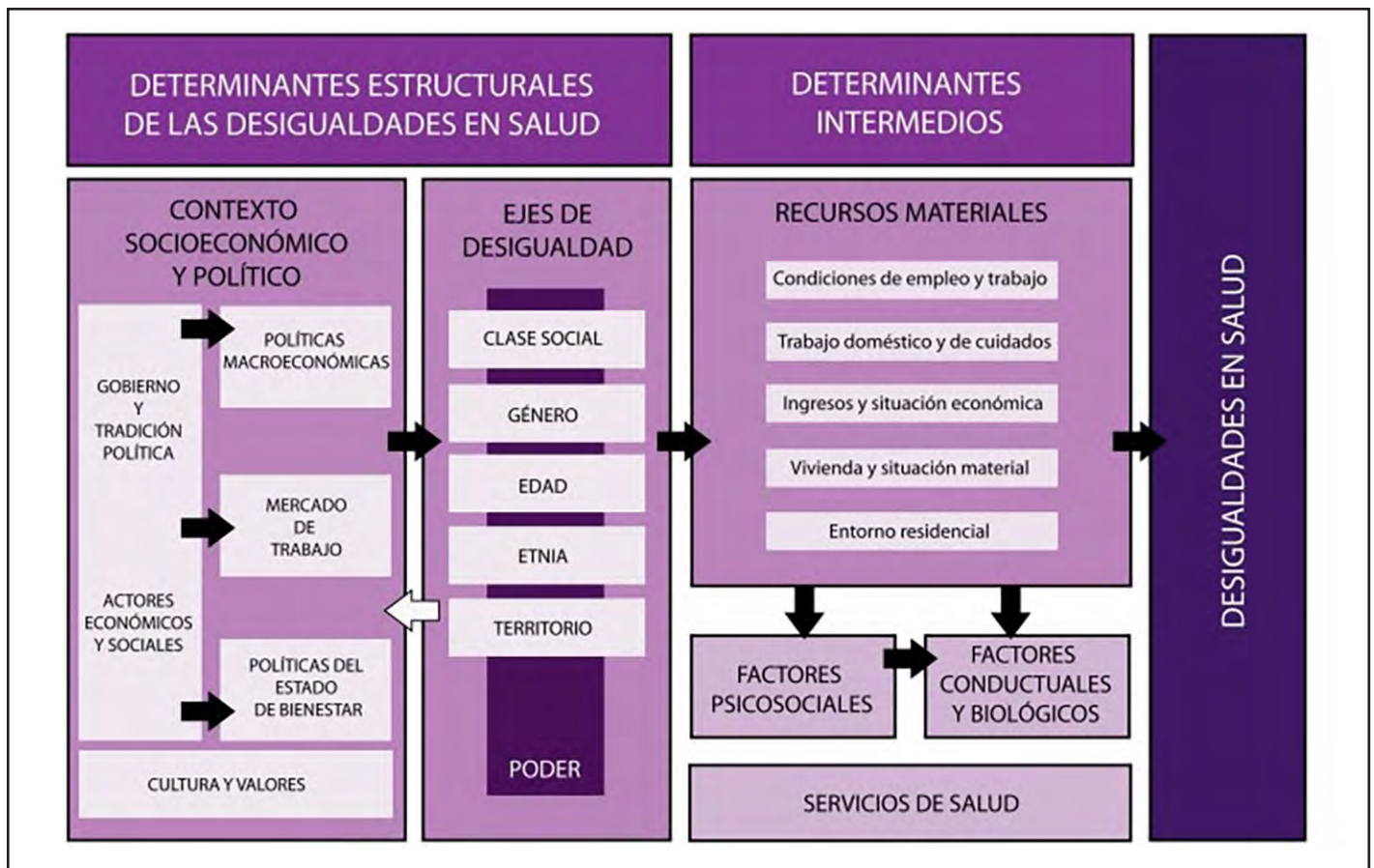
Figura 1. Determinantes sociales de la salud según Dahlgren y Whitehead 1991.



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

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. El número máximo de Tablas y/o Figuras será de 5.

Originales breves

Seguirán la misma sistemática que los Originales, pero reducidos a un máximo de 1.700 palabras con un resumen de 200 palabras. Deberán tener un máximo de 15 referencias bibliográficas y 3 Tablas y/o Figuras.

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 y/o social

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.

Notas de campo

En esta sección se considerarán las experiencias sobre el terreno, a nivel comunitario, de intervenciones que sean relevantes para la prevención y control de las enfermedades emergentes.

La extensión será de 1.200-1500 palabras más un resumen de 150 palabras. Se podrán incluir un máximo de 2 tablas o figuras y 10 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 denominados: 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

- 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26375008/> (Accessed on 10 November 2015).
- 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.

- Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

- Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
- Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
- 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.
- Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, online, soporte informático o audiovisual así como en cualquier otro formato, incluso con finalidad promocional o publicitaria y/o para la realización de productos derivados), para un ámbito territorial mundial y para toda la duración legal de los derechos prevista en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. En consecuencia, el autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, por parte de Esmon Publicidad S.A.

Organizado por

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

Entidades participantes



* SESP | Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria



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



ciberesp

Centro de Investigación Biomédica en red
Epidemiología y Salud Pública



C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

+B Agència
de Salut Pública

Entidades patrocinadoras



Otsuka
Otsuka Novel Products GmbH



SD BIOSENSOR



SANDOZ

