

MESA: Innovaciones en TB

Moderadores: **Asunción Seminario.** *Servicio de Neumología. Hospital Joan XXIII. Tarragona.*
Antonio V. Moreno. *fuiTB. Barcelona.*

Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa. Guía SEPAR-SEIMC

Luis Anibarro

Unidad de Tuberculosis. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Correspondencia:

Luis Anibarro

E-mail: luis.anibarro.garcia@sergas.es

La creciente evidencia disponible sobre el diagnóstico de la infección tuberculosa y pautas de tratamientos preventivos, llevaron a las sociedades españolas de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) a la realización de un documento de consenso, que actualizara las guías de 2010 y 2016. Este documento forma parte del Convenio entre la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, con ambas sociedades científicas para el desarrollo de actividades en el abordaje de la TB.

Los aspectos más relevantes del documento son:

- Importancia del abordaje de la infección tuberculosa. El abordaje adecuado de la infección tuberculosa es un componente esencial en las estrategias de control de la enfermedad. Este no se limita únicamente a la correcta identificación, diagnóstico y tratamiento de personas con riesgo de desarrollar TB, sino que es fundamental también la adopción de medidas de ámbito social y de salud pública que promuevan la adherencia de las personas implicadas en todas las fases de diagnóstico y tratamiento.
- El diagnóstico de la infección tuberculosa es siempre indirecto. No existe ninguna prueba que asegure con certeza la presencia de organismos viables de *M. tuberculosis*. Existen dos tipos de pruebas diagnósticas, todas ellas basadas en la detección de la respuesta inmunitaria frente a antígenos de *M. tuberculosis*.
- Pruebas de liberación de interferon-gamma (IGRAs). Utilizan antígenos altamente específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10).
- Pruebas de intradermorreacción tuberculínica. Incluyen la prueba de tuberculina clásica (PT) que emplea decenas de antígenos presentes en *M. tuberculosis* y las pruebas

cutáneas específicas, recientemente comercializadas en nuestro país, y que emplea los mismos antígenos presentes en los IGRAs.

Todas ellas presentan un valor predictivo negativo de desarrollo de enfermedad muy elevado, cercano al 100% en algunos estudios. Por tanto, un resultado negativo asegura con alto grado de certeza que la persona no desarrollará enfermedad tuberculosa. Esto ocurre siempre y cuando no haya exposición posterior a la bacteria, la realización técnica de la prueba sea correcta, no exista ninguna condición de inmunosupresión, y hayan transcurrido al menos 8-12 semanas desde la exposición ("periodo ventana").

Los IGRAs y las pruebas cutáneas específicas tienen mayor especificidad diagnóstica. Su resultado no se ve afectado en personas vacunadas con BCG ni en las infectadas por la mayor parte de micobacterias no tuberculosas. Diversos estudios han mostrado superioridad de los IGRAs sobre la PT. En nuestro medio, se recomienda la utilización de un IGRA para el diagnóstico de infección tuberculosa. En situaciones en las se considere aumentar la sensibilidad diagnóstica, se podría valorar también la realización simultánea o secuencial de la PT. Las pruebas cutáneas específicas podrían reemplazar o complementar a los IGRAs, especialmente en lugares con acceso limitado a los IGRAs o en situaciones en las que el número de contactos a estudiar es muy elevado (colectivos laborales, escolares, etc.).

De todas formas, en la práctica clínica diaria, un resultado negativo en cualquier prueba (o incluso la combinación de varias de ellas), no garantiza con absoluta certeza la prevención del desarrollo de enfermedad.

- Identificación de personas que más se benefician del tratamiento preventivo. La mayoría de las personas infectadas

nunca desarrollarán enfermedad, incluso en ausencia de tratamiento preventivo. En nuestro país, no hay comercializadas técnicas que mediante biomarcadores identifiquen aquellas personas infectadas con mayor riesgo de progresión a TB. Por tanto, la decisión de recomendar tratamiento preventivo debe ser individualizada. Las personas que han estado en contacto con un enfermo con tuberculosis pulmonar, las que viven con VIH, están en situación de insuficiencia renal terminal, silicosis, y los candidatos a trasplante o tratamientos biológicos (particularmente anti-TNF) son los obtienen mayor beneficio de tratamiento preventivo en caso de estar infectados.

- Diversas pautas de tratamiento preventivo han mostrado eficacia en la prevención de desarrollo de TB. Las pautas más cortas, tanto en duración de tratamiento como en número total de dosis administradas, han demostrado mayores tasas de adherencia por lo que se consideran de elección.

Los regímenes basados en una dosis semanal de isoniacida más rifapentina durante 3 meses, o la de un mes duración con tomas diarias de ambos fármacos (particularmente en personas que viven con VIH) serían, por tanto, la primera opción a considerar. Sin embargo, en la fecha de redacción del documento la rifapentina no está disponible en España. Así pues, se recomienda la pauta de 3 meses isoniacida más rifampicina diaria, frente a otras alternativas también válidas como son 4 meses de rifampicina o 6-9 meses de isoniacida en tomas diarias. Debe siempre considerarse las posibles interacciones medicamentosas, vigilar posibles efectos secundarios y promover estrategias que favorezcan la adherencia al tratamiento. Las unidades especializadas de TB en contextos de programas de salud pública eficaces en el control de la enfermedad constituyen un entorno eficaz para el abordaje integral en el manejo de la infección tuberculosa.

Acceso a rifapentina en niños y adultos

Antoni Noguera-Julian

Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: tonnoguera@gmail.com

La rifapentina es un antibiótico de la familia de las rifamicinas, descubiertas en los años cincuenta a partir de *Streptomyces mediterranei*. Mientras que la rifampicina revolucionó el tratamiento de la TB en la década de 1960, la rifapentina, desarrollada posteriormente, llamó la atención por su vida media más prolongada (unas 13 horas frente a las 2–3 horas de la rifampicina). Este perfil farmacocinético abrió la puerta a regímenes más cortos y cómodos, con dosis semanales en lugar de diarias, que facilitan la adherencia. La rifapentina fue aprobada en Estados Unidos en 1998, y en los últimos años ha pasado a ocupar un lugar relevante en esquemas abreviados tanto de tratamiento preventivo de la infección tuberculosa como de enfermedad tuberculosa sensible a fármacos.

En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó por primera vez el uso del esquema combinado de isoniacida y rifapentina una vez por semana durante 12 semanas para el tratamiento preventivo de la infección tuberculosa en adultos y niños mayores de 2 años. Posteriormente, con la

disponibilidad de formulaciones genéricas y dispersables, la recomendación se amplió a niños de menor edad y peso (Tabla 1). Los ensayos clínicos demostraron que este régimen era equivalente a nueve meses de monoterapia con isoniacida en cuanto a eficacia preventiva, pero con una tasa de finalización mucho más alta y sin un incremento de la toxicidad. En población pediátrica no se observaron diferencias en eventos adversos graves ni hepatotoxicidad en comparación con la isoniacida sola. Además, la rifapentina también forma parte de otros esquemas abreviados, como el tratamiento de 4 meses para tuberculosis pulmonar sensible en adolescentes y adultos, o el régimen de un mes de rifapentina más isoniacida en personas con co-infección por VIH y TB.

A pesar de estos avances, el acceso a la rifapentina en España y en Europa sigue siendo muy limitado. El fabricante no ha mostrado interés en obtener la autorización de comercialización ante la EMA, y las formulaciones genéricas disponibles únicamente cuentan con la precalificación de la OMS, sin haber

Tabla 1. Dosis recomendadas según rangos de peso y formulaciones disponibles del esquema de 3 meses con isoniacida y rifapentina semanales (12 dosis) para el tratamiento de la infección tuberculosa.

	Dosis	Formulaciones
Isoniacida	3-6 kg y <3 m: 60 mg (6mL) ^a 3-6 kg y ≥3 m: 70 mg (7mL) ^a 6-10 kg y <6 m: 100 mg 6-10 kg y ≥6 m: 150 mg 10-15 kg: 250 mg 15-20 kg: 300 mg 20-30 kg: 450 mg 30-40 kg: 600 mg 40-50 kg: 750 mg ≥50 kg: 900 mg máximo	Comprimidos de 50, 150 y 300 mg, coformulados con piridoxina (15, 25 y 50 mg); Chiesi, España Comprimidos dispersables de 100 mg; McLeods, India Suspensión 10 mg/mL; distintos fabricantes
Rifapentina	3-6 kg y <3 m: 75 mg (5mL) ^b 3-6 kg y ≥3 m: 105 mg (7mL) ^b 6-10 kg: 225 mg 10-15 kg: 300 mg 15-20 kg: 450 mg 20-30 kg: 600 mg 30-35 kg: 750 mg ≥50 kg: 900 mg máximo	Comprimidos de 150mg; Sanofi, Francia Comprimidos de 300mg; Lupin y McLeods, India Comprimidos dispersables de 150 mg; Lupin y McLeods, India
Isoniacida y rifapentina coformuladas	(ver dosis previas)	Comprimidos de 300 + 300mg; Lupin y McLeods, India

^aSuspensión 10 mg/mL (un comprimido dispersable de 100 mg de isoniacida en 10 ml de agua).

^bSuspensión 15 mg/mL (un comprimido dispersable de 150 mg de rifapentina en 10 mL de agua).

^cNo disponible en España.

sido registradas en Europa (Tabla 1). Además, la demanda real es escasa, lo que dificulta que se plantee la activación de mecanismos excepcionales de importación, como sí ocurrió con los comprimidos pediátricos dispersables combinados de dosis fija de antituberculosos de primera línea. Nuestra experiencia reciente en adolescentes españoles demuestra que, incluso en contextos con barreras logísticas y de adherencia, es posible implementar el esquema semanal de rifapentina e isoniacida. En este caso, el fármaco tuvo que solicitarse como medicación extranjera a la Agencia Española de Medicamentos. Esta situación refleja la paradoja de disponer de un fármaco eficaz y seguro, recomendado por la OMS, pero sin registro ni disponibilidad rutinaria en Europa.

La evidencia científica disponible sobre rifapentina avala su eficacia y seguridad, pero la falta de disponibilidad limita su impacto en Europa. El futuro del acceso a rifapentina dependerá de la voluntad política y de la presión de sociedades científicas, organizaciones contra la TB y profesionales de la salud. La equidad en el acceso a medicamentos esenciales contra la TB exige una respuesta coordinada en el ámbito europeo, que permita que

tanto niños como adultos se beneficien de regímenes más cortos, seguros y aceptables. Asegurar la disponibilidad de rifapentina no es solo una cuestión de innovación farmacológica, sino de justicia sanitaria y compromiso con el control global de la TB.

Bibliografía recomendada

- Castro KG, Caylà JA. Rifapentine's long and winding road to European patients. *Enf Emerg*. 2022;21:157-9.
- Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Duarte R, Garcia-Basteiro AL, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J*. 2022;59:2200388. doi:10.1183/13993003.00388-2022.
- Noguera-Julian A, Latre C, Flores Á. Availability of paediatric dispersible fixed-dose combinations of tuberculosis drugs in Spain. *Eur Respir J*. 2024;63:2400104. doi:10.1183/13993003.00104-2024.
- Noguera-Julian A, et al. Rifapentine-based treatment of tuberculosis infection in Spanish adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. doi: 10.1016/j.eimc.2025.06.002.
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1104875.

Artificial Intelligence Model for the Detection of Chest X-Rays Compatible with Pediatric Tuberculosis

Daniel Capellán-Martín^{1,2,3}, Juan J. Gómez-Valverde^{1,3}, Ramón Sánchez-Jacob^{2,4}, Alicia Hernanz-Lobo^{5,6,7,8,9}, H. Simon Schaaf¹⁰, Lara García-Delgado^{1,3}, Orvalho Augusto^{10,11}, Alberto L. García-Basteiro^{7,12,13}, Jose Luis Ribó¹⁴, Ángel Lancharro^{15,16}, Antoni Noguera-Julian^{8,9,17,18,19}, Laura Minguell^{9,20}, Paula Rodriguez-Molino^{9,21,22}, Matilde Bustillo-Alonso^{9,23}, Antoni Soriano-Arandes^{9,24,25}, David Gómez-Pastrana^{9,26}, Anabel Piqueras^{9,27}, Elena del Castillo^{9,28}, Begoña Santiago-García^{5,6,7,9}, Elisa López-Varela^{12,13}, María J. Ledesma Carbayo^{1,3}

¹Biomedical Image Technologies. ETSI Telecomunicación. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. Spain. ²Children's National Hospital. Washington. DC. USA. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain. ⁴School of Medicine and Health Sciences. George Washington University. Washington. DC. USA. ⁵Pediatric Infectious Diseases Department. Gregorio Marañón University Hospital. Madrid. Spain. ⁶Gregorio Marañón Research Health Institute (IISGM). Madrid. Spain. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain. ⁸RITIP Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases. Madrid. Spain. ⁹pTBred (Red Española de Estudio de TB Pediátrica). ¹⁰Desmond Tutu TB Centre. Department of Pediatrics and Child Health. Stellenbosch University. Cape Town. South Africa. ¹¹Department of Global Health. University of Washington. Seattle. WA. USA. ¹²Centro de Investigação em Saúde de Manhiça. Manhiça. Mozambique. ¹³SGlobal. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. Spain. ¹⁴Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona. Spain. ¹⁵Radiología Pediátrica Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid. Spain. ¹⁶Radiología Pediátrica. HM Hospitales. Madrid. Spain. ¹⁷Infectious Diseases and Systemic Inflammatory Response in Pediatrics. Infectious Diseases Unit. Department of Pediatrics. Hospital Sant Joan de Déu Research Foundation. Barcelona. Spain. ¹⁸Departament de Pediatria. Universitat de Barcelona. Barcelona. Spain. ¹⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain. ²⁰Servei de Pediatria. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Spain. ²¹Departamento de Enfermedades Infecciosas y Pediatría Tropical. Hospital La Paz. Madrid. Spain. ²²Instituto de Investigación La Paz (IdiPAZ). Madrid. Spain. ²³Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Spain. ²⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas e Inmunodeficiencias. Hospital Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Spain. ²⁵Infección e Inmunidad en Pediatría. Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Barcelona. Spain. ²⁶Unidad de Neumología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Jerez de la Frontera. Cádiz. Grupo de Investigación UNAIR. Jerez de la Frontera. Cádiz. Spain. ²⁷Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital La Fe. Valencia. Spain. ²⁸Servicio de Pediatría. Hospital de Mérida. Mérida. Badajoz. Spain.

Correspondencia:

M. Jesús Ledesma

E-mail: mj.ledesma@upm.es

Introduction

The diagnosis of pediatric tuberculosis (TB) using chest X-rays (CXR) remains a challenge due to nonspecific findings and the need for expert radiologist interpretation. Since 2021, the WHO has recommended the use of computer-aided tools to improve TB diagnosis; however, pediatric-specific tools remain limited^{1,2}. Artificial Intelligence (AI) provides a valuable complement and enhancement to computer-aided diagnostic approaches, offering the potential to improve detection accuracy and consistency beyond human expertise³. In this context, this study introduces an AI model to detect chest X-rays (CXRs) compatible with pediatric TB across different settings.

Methods

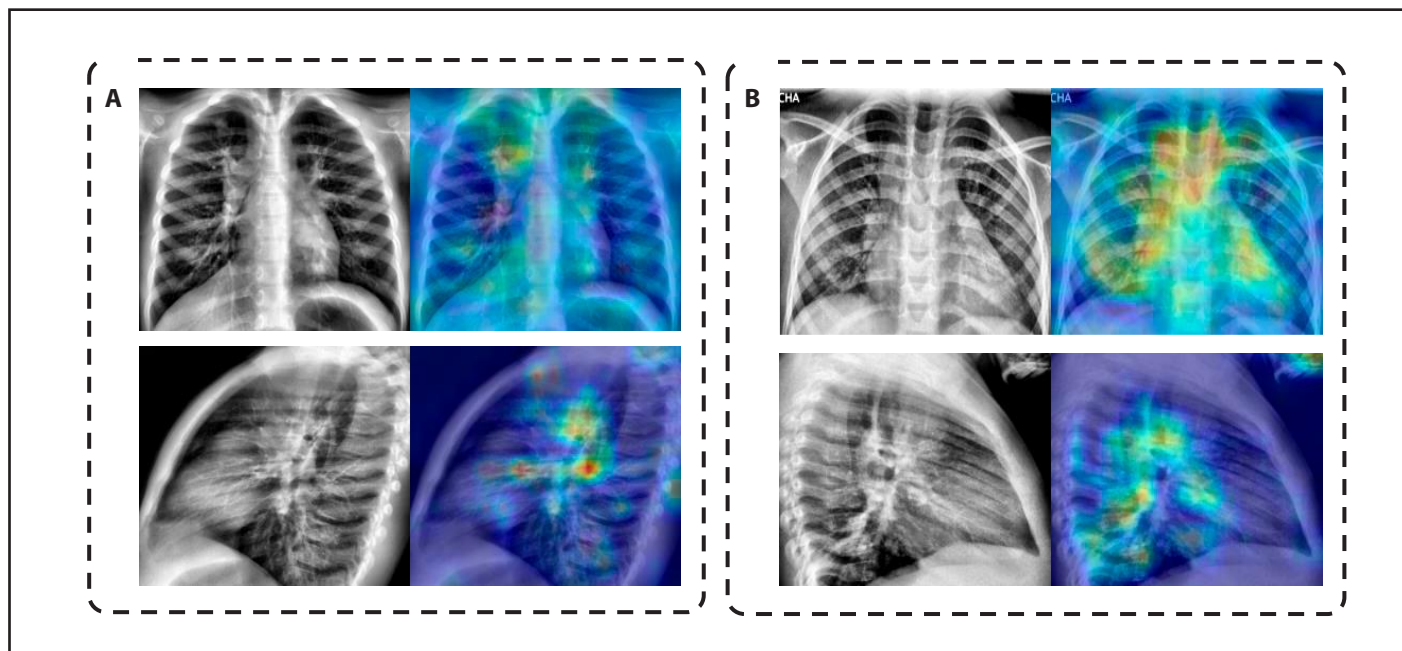
A deep learning-based model was developed using two cohorts of pediatric patients (N = 782): pTBred (Spain, N = 564) and CISM (Mozambique, N = 218). CXRs were classified as positive if TB was confirmed or unconfirmed, and negative if TB was unlikely,

latent, or in controls. The model was pre-trained on adult CXRs from public sources (N = 367,924), and then fine-tuned using 652 frontal CXRs (AP/PA) and 264 lateral CXRs (LAT) (pTBred, N = 502; CISM, N = 150). Validation was performed on an independent set (N = 130 patients; pTBred, N = 62; CISM, N = 68) with 130 AP/PA and 130 LAT CXRs, using AUC, F-score, sensitivity, and specificity as evaluation metrics. The impact of including LAT CXRs in model prediction was also analyzed.

Results

In validation, the model without pretraining and without LAT CXRs achieved an AUC of 0.724 and an F-score of 0.685. With pretraining, performance improved to an AUC of 0.763 and an F-score of 0.735. Including LAT CXRs further increased AUC to 0.797 and F-score to 0.753 (+3.43% AUC; +1.76% F-score), with sensitivity and specificity of 74.4% and 60.4%, respectively. Activation maps, visualized as heatmaps, showed consistency with radiological findings compatible with TB present in the CXRs.

Figure 1. Grad-CAM analysis of TB compatibility prediction in representative CXR cases: 5-year-old male (Figure 1A), TB-confirmed; 1-year-old female (Figure 1B), TB-confirmed. In both cases, radiologists agreed that the lymphadenopathies were correctly identified and highlighted by the model on the activation map.



Conclusions

The developed solution demonstrated high effectiveness in detecting CXRs compatible with pediatric TB. Incorporating LAT CXRs improved its predictive performance. The proposed solution stands out as a viable alternative for low-resource settings where access to specialized radiologists is limited and underscores the importance of diverse, well-curated pediatric databases to optimize AI-assisted TB diagnosis in vulnerable populations (Figure 1).

Bibliography

1. World Health Organization. (2025). Use of computer-aided detection software for tuberculosis screening: WHO policy statement. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240110373>
2. DuPont M, Castro R, Kik SV, Palmer M, Seddon, JA, Jaganath D. Computer-aided reading of chest radiographs for paediatric tuberculosis: Current status and future directions. *The Lancet Digital Health*. 2025;26(7). doi: 10.1016/j.landig.2025.100884.
3. Qin C, Yao D, Shi Y, Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey. *Biomedical engineering online*, 2018;17(1):113. doi: 10.1186/s12938-018-0544-y.