

## MESA II. INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL)

**Moderadores:** **M<sup>a</sup> Luiza de Souza.** *Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*  
**José Antonio Martínez.** *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.*

### **Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis***

**À. Orcau<sup>1</sup>, I. Parrón<sup>2</sup>, I. Barrabeig<sup>3</sup>, M. Sabaté<sup>4</sup>, M. Alsedà<sup>5</sup>, L. Clotet<sup>6</sup>, G. Ferrús<sup>7</sup>, M. Ros<sup>1</sup>, N. Follia<sup>4</sup>, P. Plans<sup>8</sup>, D. Toledo<sup>9</sup>, JP. Millet<sup>1</sup>, M. Jané<sup>8</sup>, JA. Caylà<sup>10</sup>, P. Godoy<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. <sup>2</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Barcelonès Nord i Maresme. <sup>3</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud. <sup>4</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Girona. <sup>5</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Lleida, Alt Pirineu i Aran. <sup>6</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Vallès Occidental i Vallès Oriental. <sup>7</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. <sup>8</sup>Sub-Direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. <sup>9</sup>Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). <sup>10</sup>Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.

Correspondencia:  
Àngels Orcau  
E-mail: aorcau@aspb.cat

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que en 2016 afectó a 10,4 millones de personas y ocasionó 1,7 millones de muertos. Se estima que un 25% de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (ITL) y que el 5% de ellos desarrollarán TB en los dos primeros años después de la infección y otro 5% en algún momento de su vida<sup>1</sup>. Uno de los Objetivos del Desarrollo adoptados por las Naciones Unidas en el año 2017 es la eliminación mundial de la TB para el año 2050<sup>2</sup>.

La adopción de este objetivo ha comportado un renovado interés en los factores de riesgo de la ITL<sup>1</sup>, en la TB y en el conocimiento de la efectividad del tratamiento de la ITL<sup>3</sup> (TITL). Conseguir el cumplimiento del tratamiento de la ITL es un factor decisivo para reducir la endemia tuberculosa y prevenir futuros casos de TB, y, a su vez, acelerar el declive de la TB y conseguir su eliminación<sup>3</sup>.

Los contactos de los enfermos nuevos de TB presentan un riesgo alto de infección y también de progresar de infección a enfermedad en comparación a la población general. Para los

contactos recientemente infectados, el riesgo de presentar TB es máximo en los primeros años. Este riesgo en los estudios clásicos se situaba entre el 3-5%. Estudios más recientes señalan que el riesgo puede ser variable según diversas características de los casos índices y de los contactos. Diversos estudios realizados en países con baja incidencia de TB han situado el riesgo de TB a los 5 años entre cohortes de contactos, entre el 9,5% y el 14,5%<sup>4,5</sup>. Asimismo, la incidencia de TB entre los contactos de casos de TBP es muy superior a la de la población general, observándose incidencias de 355/100.000 personas-año de seguimiento en personas no tratadas de ITL<sup>6</sup>.

El tratamiento clásico de la ITL ha sido Isoniazida en pauta de 6 o 9 meses para la población general y 12 meses para pacientes coinfectados por el VIH. Sin embargo también se han demostrado efectivas pautas más cortas como la Rifampicina durante 3 o 4 meses, la Isoniazida más Rifampicina durante 3 meses y la Isoniazida más Rifapentina una vez a la semana 3 meses.

La eficacia de estas pautas se han establecido en ensayos clínicos pero se desconoce la efectividad de las mismas en situaciones reales de los programas de control de la TB, dependiendo esta efectividad de la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la ITL.

Se han sugerido dos grandes tipos de determinantes de la aceptación y el cumplimiento del TITL: Por un lado los factores relacionados con aspectos clínicos y los efectos secundarios de los fármacos, y por otro los factores demográficos, sociales, conductuales y de organización de su provisión. Entre los estudios internacionales sobre factores productores de la aceptación y el cumplimiento del TITL, se identifica una gran variabilidad asociada a los diferentes sistemas sanitarios, pautas utilizadas, perfil de los contactos estudiados y el tipo de factores estudiados.

En Cataluña se han realizado avances en el control de la TB y en el estudio de los contactos de los enfermos. En un proyecto FIS coordinado por la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB) que se realizó en toda la población de Cataluña sobre 10.218 contactos, se estimó que la prevalencia de la ITL era del 32,3%, muy superior en los contactos convivientes (44,3%) respecto a los no convivientes (26,1%). También se constató que la ITL se asociaba a factores de los casos índices (TB pulmonar, BK+, tabaquismo y lesiones radiológicas cavernosas) y de los contactos (inmigrantes, hombres y mayor edad).

Sin embargo, en estos estudios no se pudo determinar prospectivamente la incidencia ni los factores de riesgo de TB en los contactos. Tampoco se pudo determinar los factores predictores de la prescripción del tratamiento de la ITL o la posterior aceptación y cumplimiento con el tratamiento

## Objetivos

### Objetivo general

Estudiar la incidencia y factores de riesgo de TB en una cohorte contactos de casos incidentes de TB pulmonar diagnosticados en Cataluña el año 2019 y 2020 y determinar los factores asociados a la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente.

### Objetivos específicos

#### En relación a la incidencia de TB entre en los contactos

- Estudiar la prevalencia de infección y el riesgo de desarrollar una TB entre los contactos de casos con TB pulmonar en Cataluña el año 2019 y 2020.
- Comparar el riesgo de desarrollar TB el primer y segundo año de seguimiento en una cohorte de contactos de TB pulmonar según el cumplimiento del tratamiento de la ITL en Cataluña durante los años 2019 y 2020.

- Elaborar modelos predictores de TB entre los contactos de casos de TB pulmonar teniendo en cuenta edad, sexo, país de origen, estilo de vida (tabaco, alcohol), comorbilidades, pautas de tratamiento (cortas o largas).

#### En relación a la ITL en los contactos

- Determinar los factores predictores de la prescripción y de la aceptación inicial del tratamiento de la ITL en Cataluña en los años 2019 y 2020.
- Estimar el cumplimiento del tratamiento de la ITL entre los contactos TB pulmonar en Cataluña en los años 2019 y 2020.
- Elaborar modelos predictores de la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la ITL teniendo en cuenta edad, sexo, país de origen, estilos de vida (alcohol y tabaco), nivel de exposición (circulo de contacto), tratamiento de la ITL (pautas cortas o largas), comorbilidades y pautas de tratamiento (cortas o largas).

## Diseño y métodos

Diseño: Estudio de cohorte de los contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña desde el 01/01/2019 hasta el 31/12/2020. Los contactos se seguirán hasta el 30/09/2021 para conocer la aceptación y cumplimiento del tratamiento de la ITL y la incidencia de la TB.

### Población y muestra

La población de estudio serán los contactos de todos los pacientes nuevos de TB pulmonar en Cataluña censados por la red de vigilancia epidemiológica. La muestra serán los contactos de casos de TB pulmonar de Cataluña identificados entre el 01/01/2019 y el 31/12/2020.

### Criterios de inclusión

Persona identificada como contacto de primer, segundo o tercer círculo de caso de TB pulmonar por los profesionales de las unidades de vigilancia epidemiológica participantes.

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL CASO ÍNDICE Y DE LOS CONTACTOS  
Del caso índice se recogerán variables sociodemográficas, clínicas, bacteriológicas, factores de riesgo e inicio de tratamiento. De los contactos, variables sociodemográficas, de relación con el caso índice, resultado del cribaje, comorbilidades, y tratamiento de la ITL.

### Variables dependientes

La aceptación del tratamiento de la ITL y resultado y la fecha. Resultado final del seguimiento: presenta o no TB, perdido, muer-

to, emigra de Cataluña. Fecha de finalización del seguimiento y días de seguimiento.

### **Recogida de información**

Cada caso de TB declarado al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) es validado por los servicios de epidemiología que reúnen la información epidemiológica e identifican y censan a todos los contactos de riesgo. Posteriormente, realizan o coordinan los estudios de contactos. Cuando un contacto es estudiado, se incorpora a la cohorte y se registra la información.

### **Procedimientos**

La información de todas las variables del proyecto se registrarán en un cuestionario específicamente diseñado y volcado a una base de datos específica que se dará de alta en el Departamento de Salud.

Para completar el cuestionario, los profesionales de las unidades de Epidemiología se pondrán en contacto con los médicos clínicos que realicen el seguimiento de los contactos incluidos en la cohorte, consultarán la historia clínica de cada uno de ellos y completarán la información de seguimiento hablando directamente con los contactos incluidos.

Para conocer la presentación de TB al final del seguimiento (30/09/2021) se consultará el registro TB de Cataluña y de la ciudad de Barcelona. Para los casos que no hayan desarrollado la enfermedad se buscará el resultado de seguimiento en el registro de asegurados, historia clínica de contacto y, si es necesario, se consultará al paciente y a su médico.

La fecha de finalización del seguimiento para los contactos que no presenten ningún resultado, será 30/09/2021. En el resto de participantes será el inicio del tratamiento en caso de TB actual, la fecha de la muerte en caso de fallecimiento, la fecha de baja del registro de asegurado y en caso de pérdida, la fecha del último contacto con el sistema de salud.

### **Tamaño de la muestra**

En el año 2016, se estudiaron 4.487 contactos en Cataluña. De estos contactos 1.132 presentaron una prueba de la tuberculina positiva y se consideraron infectados y se indicó tratamiento de la ITL en 576. Por tanto en el periodo de los dos años se esperan estudiar: 8.974 contactos, 2.254 presentaran una ITL y se indicará tratamiento de la ITL a 1152.

En la cohorte de 2.254 contactos con la prueba de la tuberculina positiva, si se acepta una incidencia de TB anual del 1,9%4 y una mediana de seguimiento de 2 años se esperan detectar

unos 43 casos de TB. Aceptando un error  $\alpha$  de 0,05, la precisión para estimar el riesgo de enfermedad será:  $e \pm 0,62\%$ . A partir de 1.152 contactos, un nivel de aceptación a priori del 90% y de cumplimiento del 70% y un error  $\alpha$  de 0,05, la precisión para la aceptación ( $n=1.152$  contactos) será de:  $e \pm 2,5\%$ . La precisión para estimar el cumplimiento del tratamiento de la ITL ( $n=1.037$  contactos, el 90% de los 1.152 contactos iniciales) será de  $e \pm 2,7\%$

Con este número de pacientes y mediante el diseño de estudios de cohortes, aceptando un nivel de confianza del 95% se podrán estimar OR/RR a partir de valores de 1.8 con una potencia estadística del 81%.

### **Análisis de datos**

Se calcularán las tasas cumplimiento del tratamiento de la ITL y las tasas de incidencia de TB por personas-año de seguimiento.

En el análisis bivariado, la probabilidad de presentar TB se determinará utilizando el método de Kaplan-Meier según los diversos factores estudiados y las curvas obtenidas se compararán mediante la prueba de Log-Rank. Se tendrá en cuenta la falta de independencia de las observaciones entre las características de los casos índice iniciales y sus contactos asociados. Para el análisis multivariante, se ajustará un modelo de regresión de Cox con efectos aleatorios (*frailty model*) mediante el método de selección de variable *backward stepwise*, incluyendo aquellos factores asociados ( $p < 0,05$ ) a nivel univariado. Se incluirán en el modelo todas las variables sin colinealidad y las interacciones entre las covariables también se evaluarán.

Se calcularán las medidas de asociación (*hazard ratios*), sus intervalos de confianza del 95% (IC), y se considerará el valor  $p$  menor de 0,05 como estadísticamente significativo. La proporcionalidad de los riesgos se evaluará mediante los residuales de Schoenfeld. Todos los análisis se realizarán con el programa *R statistical package* en la versión 3.1.1.

### **Informe de la comisión de ética**

Se solicitará informe al CEIC. Se trata de un estudio epidemiológico observacional y las actividades habituales del programa para la prevención y control de la tuberculosis está reguladas en el Decreto de EDO 203/2015 por el que se regulan los sistemas de notificación de enfermedades de declaración obligatoria y brotes epidémicos. En este estudio se plantea informar a todos los contactos del seguimiento, como se hace en la práctica de la salud pública.

### **Limitaciones del estudio**

Puede existir cierta variabilidad en el estudio de contactos según la bacteriología del esputo. Para reducir esta variación se

realizará difusión del documento de estudio de contactos del Departamento de Salud para unificar los criterios de los estudios.

Puede existir interferencia de la vacuna BCG en la tuberculina prueba. Se recomendará el registro del antecedente de la vacuna BCG y que se practique la prueba de los IGRA en todos los vacunados de media y baja exposición con PPD + para detectar a los falsos positivos.

Se compararan los contactos perdidos durante el seguimiento respecto al resto de participantes para caracterizar a las personas perdidas y valorar posibles sesgos en los resultados.

## Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era. *Int J Infect Dis [Internet]. International Society for Infectious Diseases.* 2015;32:152–5.
3. Reid A, Grant AD, White RG, Dye C, Vynnycky E, Fielding K, et al. Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(1):5–9.
4. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044–52.
5. Trauer JM, Moyo N, Tay E-L, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection. *Chest.* 2016;149(2):516–25.
6. 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):1420–8.

# Estudio de las reversiones de una prueba de liberación de interferón $\gamma$ (QuanFERON-TB Gold Plus) para la optimización del estudio de contactos de TB

## Miguel Santín

Unitat de Tuberculosi. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

### Correspondencia:

Miguel Santín

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

El tratamiento de la ITBL se considera un elemento esencial para el control de la TB en los países de baja incidencia (<100 casos/100.000), en los que la reactivación endógena de una infección remota constituye la principal fuente de los nuevos casos de TB<sup>1</sup>. La infección de reciente adquisición supone un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa en los años subsiguientes; de ahí la importancia del examen de los expuestos a pacientes con TB pulmonar para la detección nuevas infecciones. En la práctica clínica, el hallazgo de una prueba de la tuberculina (PT) o una prueba de liberación de interferón (IFN)- $\gamma$  (IGRA) positivos en un contacto de riesgo amerita un tratamiento preventivo, asumiendo que se trata de una infección reciente. Sin embargo, la incapacidad de ambas pruebas para establecer la antigüedad de la infección e identificar a aquellos con riesgo de desarrollar TB activa obliga a

tratar muchos contactos innecesariamente. En comparación con la PT, los IGRA, aun no siendo buenos predictores de enfermedad futura, permiten seleccionar mejor los infectados tributarios de tratamiento<sup>2,3</sup>. Aún así, estas herramientas siguen siendo claramente sub-óptimas.

Clásicamente se ha aceptado que tras la primo-infección por *Mycobacterium tuberculosis*, el sistema inmunitario es capaz de controlarla en la mayor parte de los casos, dando lugar a la persistencia de bacilos viables (“infección latente”) con capacidad para proliferar y desarrollar TB activa en el futuro. Este modelo establece dos estados de la infección TB: infección latente, definida por un test de inmunodiagnóstico -PT o IGRA- positivo sin evidencia de enfermedad, y TB activa. Es comúnmente aceptado que un 10% de los infectados enfermarán a lo largo de la vida,

teniendo un mayor riesgo en el primer año, mientras que un 90% serían portadores de la infección en forma latente sin enfermar. Sin embargo, este modelo se considera una simplificación de un espectro continuo de la infección. Dependiendo de factores inmunológicos, genéticos y de linaje de la cepa infectante, la infección podría ser eliminada; podría persistir de forma latente; podría tener cierto grado de actividad clínicamente silente y alto riesgo de progresar, o podría progresar a enfermedad clínicamente manifiesta<sup>4</sup>. Mientras no se disponga de biomarcadores que permitan identificar aquellas personas con alto riesgo de enfermar y no dispongamos de tratamientos más cortos y eficaces, es preciso optimizar el uso de las herramientas disponibles para tomar decisiones sobre el tratamiento preventivo.

En esta línea, hemos publicado los resultados de dos estudios que muestran la utilidad de QFT-GIT para seleccionar mejor los contactos que requieren tratamiento preventivo<sup>5,6</sup>. En el primero de ellos<sup>5</sup>, la implementación de QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) para el cribado de contactos de TB vacunados con BCG permitió reducir el número de tratamientos preventivos de 62% a 48%, sin incrementar el riesgo de TB subsiguiente. Posteriormente, en un ensayo clínico (estudio OPTIMIST)<sup>6</sup>, el uso de QFT-GIT como prueba confirmatoria de la PT redujo el diagnóstico y tratamiento preventivo un 23%. Tras dos años de seguimiento, no hubo diferencias en el desarrollo de TB.

En un intento de mejorar la utilización de QFT (actualmente QFT-Plus), nos planteamos si la obtención de resultados más consistentes mediante su repetición podría reducir aún más el número de contactos tratados sin aumentar el riesgo de enfermedad futura. Se ha visto que determinaciones seriadas de los IGRA dan lugar a conversiones y reversiones (de positivo a negativo) en un número significativo de casos. Ante la falta de un "gold standard" para el diagnóstico de infección tuberculosa, tales conversiones/reversiones reciben diferentes interpretaciones. Algunas de las reversiones podrían obedecer a verdaderas erradicaciones de la infección, como sugieren casos de negativización de la prueba tras una positivización inicial<sup>7,8</sup>. Andrews *et al.*, en sendos estudios llevados a cabo en Sudáfrica con niños<sup>9</sup> y adolescentes<sup>10</sup>, con conversión inicial de QFT-GIT, la repetición de la prueba entre 6-24 meses más tarde mostró un 58% de reversiones en niños, y un 23,7% en adolescentes. Pai *et al.*<sup>11</sup> en un estudio en contactos en la India, la repetición de los QFT-GIT positivos a los 12 meses mostró un 6,7% de reversiones. En una revisión sistemática que incluyó 26 estudios, mayoritariamente con QFT-GIT, se observó que la repetición de la prueba en el transcurso de las siguientes 4 semanas, daba lugar a reversiones en un 57% de las pruebas con resultados iniciales cercanos al punto de corte de positividad (0,35-1,49 UI/ml); alrededor de un 30% en los casos con valores

iniciales entre 0,81 y 6,99 UI/ml, y hasta un 14% para positivos a niveles altos (7-10 UI/ml)<sup>12</sup>. Más recientemente, Jonsson *et al.*<sup>13</sup> en un estudio retrospectivo en Suecia con 3656 casos con resultados de QFT-GIT entre 0,20 y 0,99 UI/ml, obtuvieron un 54,7% de reversiones al repetir la prueba a las 8-12 semanas y un 59,4% entre aquellos en los que la prueba se repitió dentro de las siguientes 4 semanas.

A priori, la repetición del IGRA en casos con resultados positivos en situaciones de bajo riesgo de infección, parece atractiva, ya que permitiría disponer de resultados más consistentes para la toma de decisiones terapéuticas. La conveniencia de tal medida en términos de coste-beneficio, y el cómo implementarla en nuestro ámbito, debería basarse en la experiencia adquirida mediante estudios prospectivos en áreas epidemiológicamente equiparables, e individualizando las poblaciones a las que se pretendiese aplicar.

## Bibliografía

1. World Health Organization 67th World Health Assembly. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneva, World Health Organization, 2014.
2. Santin M, Garcia-Garcia JM, Dominguez J. Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:303.e1-303.e13.
3. Muñoz L, Santin M. Interferon-g release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: An evidence-based review. *J Infect*. 2013;66:381-7.
4. Barry CE, Boshoff H, Dartois V, Dick T, Ehrst S, Flynn J, *et al*. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:845-55.
5. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, Dorca J, Alcaide F, Santin M. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults!: A longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12: e0183258.
6. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruiz-Serrano MJ, Gijon P, Bermudez E, *et al*. QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a confirmatory test for tuberculin skin test in tuberculosis contact tracing: A non-inferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66:396-403.
7. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamics antigen-specific T cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:831-9.
8. Franken WPJ, Koster BFPJ, Bossink AWJ, Thijsen SFT, Bouwman JJM, van Dissel JT, *et al*. Follow-up study of tuberculosis-exposed supermarket customers with negative tuberculin skin test results in association with positive gamma interferon release assay results. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1239-41.

9. Andrews JR, Nemes E, Tameris M, Landry BS, Mahomed H, McClain JB, et al. Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:282-90.
10. Andrews JR, Hatherill M, mahomed H, Hanekom WA, Campo M, Hawn TR, et al. The dynamics of QuantiFERON-TB Gold In-Tube conversion and reversion in a cohort of South African adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:584-91.
11. Pai M, Joshi R, Dogra S, Zwerling AA, Gajalakshmi D, Goswami K, et al. T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:84-92.
12. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1267-76.
13. Jonsson J, Westman A, Bruchfeld J, Sturegard E, Gaines H, Schön T. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS ONE.* 2017;12:e0187313.

## Mecanismes que expliquen el manteniment de la TB en l'espècie humana

Pere-Joan Cardona<sup>1</sup>, Clara Prats<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona Badalona. <sup>2</sup>Departament de Física, Escola Superior d'Agricultura de Barcelona, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech. Castelldefels.

Correspondència:

Pere J. Cardona

E-mail: [pj.cardona@gmail.com](mailto:pj.cardona@gmail.com)

Recentment s'ha pogut establir que l'aparició del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MtbC) com a patògen humà va esdevenir fa 73.000 anys. Aquest descobriment, basat en l'anàlisi de l'acumulació d'errors en la transcripció del genoma de MtbC<sup>1</sup>, és ben lluny del coneixement clàssic que el vinculava a una evolució del *M. bovis*, i amb l'inici de la domesticació del bestiar, sobre l'any 13.000 A.C., l'anomenada Revolució Neolítica. Els autors, a més a més, situen l'aparició dels llinatges "antics" i "moderns" als anys 70.000 i 46.000 a.c. respectivament. De nou, ben lluny de la Revolució Neolítica.

### Al Paleolític mitjà, la població humana s'organitzava en grups reduïts

Així doncs, l'aparició de MtbC es situa en el context del que s'ha anomenat el segon "Out of Africa" l'any 80.000 a.c. (el primer se situa fa 1.800.000 anys a.c.). Degut a les condicions climàtiques generades per la glaciació, hi ha un reducte humà situat a l'actual

zona d'Etiòpia, envoltada per deserts, que basa la seva subsistència en la caça de petits animals marins que van escassejant com a conseqüència de la disminució dràstica del nivell del mar Roig, l'increment de la salinitat i la mort del plàncton marí<sup>2</sup>. La davallada del mar Roig facilita la recerca de noves oportunitats cap a la península aràbiga, i posteriorment cap a la península indostànica, fins arribar a Oceania (vers el 50.000 a.c.), territoris que formaven un continuïum físic com a conseqüència de la davallada del nivell del mar. Les últimes estimacions poblacionals apunten que a l'any 50.000 a.c. a tot el continent africà el nombre d'humans podia estar al voltant del milió d'individus, mentre que a la península indostànica el nombre d'humans no superava els 10.000 individus. En aquella època la societat s'organitzava en forma de tribus nòmades de 50 persones, vinculades amb una certa interrelació a través de vincles de col·laboració i de matrimoni, però essencialment aïllades donada la necessitat d'explorar grans espais de cara a poder subsistir.

## La qualitat de vida dels caçadors-recol·lectors era envejable

La salut dels nostres ancestres era molt bona, amb necessitats "laborals" limitades (unes 2 hores diàries) i una dieta molt variada. Era una població marcada per la baixa natalitat, com a conseqüència de l'alt cost que significava nodrir als nadons, estimant-se que cada dona tenia un fill cada 5 anys. Tan sols un 57% d'aquells nens arribaven als 15 anys, si bé a partir d'aquesta edat el percentatge de població que superava els 45 anys era superior al 60%. Això fa que l'esperança de vida fos de 33 anys. Aquesta qualitat de vida fou desbaratada amb la Revolució Neolítica, on el sedentarisme, la dieta poc diversa i la conflictivitat social van fer davallar l'esperança de vida fins als 26,5 anys. Ara bé, l'increment en la natalitat va permetre l'explosió demogràfica, si bé la qualitat de vida no es va començar a recuperar fins al segle XIX en algunes societats<sup>3</sup>.

En aquest context, l'explicació més versemblant és que el manteniment del MtbC es deu a la seva capacitat per mantenir la infecció latent de manera perllongada, per poder mantenir la infecció transgeneracionalment<sup>1</sup>.

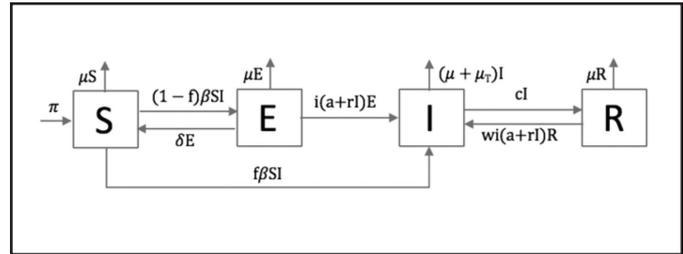
## Els avantatges competitius dels llinatges "antic" i "modern" de MtbC

L'estudi de les qualitats patogèniques d'ambdós llinatges de MtbC revelen que el llinatge antic té una major capacitat de generar una resposta pro-inflamatòria, i per tant de progressar més ràpidament cap a malaltia. Per un altre costat, en tenir un volum major es generarien unes gotes d'aerosol més grans i, per tant, tindrien menys capacitat per arribar a l'alvèol pulmonar; és a dir, serien menys infectives<sup>4</sup>.

## Mecanismes pel manteniment de MtbC entre els humans

Per valorar quins mecanismes van ajudar al MtbC a establir-se entre els humans, hem construït un model epidemiològic de transmissió del MtbC (Figura 1), que està basat en models previs<sup>5</sup>. Es tracta d'un model en compartiments, de tipus SEIR, on els paràmetres s'han calibrat d'acord amb les característiques dels dos llinatges (antic i modern) i dels diversos tipus de poblacions (caçadors-recol·lectors vs agricultors). Hem inclòs conceptes com el major risc a tornar a desenvolupar malaltia en aquells que prèviament l'han patit, la pèrdua de la immunitat en el temps i la perspectiva de gènere, amb la hipòtesi que la tolerància a la infecció redueix la incidència de TB en les dones. Hem reproduït les diferències entre els llinatges antic i modern, per poder explicar l'èxit del darrer en l'actual pandèmia.

Figura 1. Model de transmissió de la TB al Paleolític.



**S:** és la població susceptible, **E:** la població infectada, **I:** la població infecciosa i **R:** la població recuperada de la malaltia. La dinàmica entre les diferents poblacions es genera a través d'una sèrie de variables anuals. **π:** natalitat; **δ:** taxa d'eliminació del bacil i pèrdua d'immunitat; **f:** progressió ràpida a malaltia (durant el 1er any); **β:** nombre d'infectats per cas; **a:** probabilitat de reactivació endògena; **r:** probabilitat de reinfecció; **c:** probabilitat de curació; **μ:** mort natural; **μ<sub>τ</sub>:** mort causada per TB. També es consideren unes variables constants. **i:** immunitat; **w:** progressió a malaltia en pacients amb TB prèvia. Es tracta del model simplificat, sense tenir en compte les diferències de sexe.

Hem realitzat diferents simulacions del model matemàtic, utilitzant el programa Matlab, per poder avaluar quins han estat els mecanismes patogènics que permeten explicar el manteniment de la malaltia a partir de nuclis poblacionals tan reduïts.

## La infecció per MtbC va causar un impacte molt important en la demografia humana

Les diferents simulacions realitzades mostren com l'aparició de la infecció amb els llinatges "antics" de MtbC va representar un impacte demogràfic molt important, provocant una reducció de la població de més del 30%. Amb l'aparició dels llinatges "moderns" i la seva capacitat de disseminació més elevada, aquest impacte es va accentuar en provocar una reducció poblacional de més del 60%. Aquest fet fa pensar que els llinatges "moderns" no van poder desplaçar els "antics" fins al creixement demogràfic del Neolític, és a dir, uns 30.000 anys després del seu origen. És interessant remarcar que l'impacte de la infecció per MtbC es va fer més suportable gràcies a la tolerabilitat a la infecció atribuïda al sexe femení, conjuntament amb dinàmiques de mesclades entre tribus. El model mostra com, per mantenir la malaltia, calen tant la progressió ràpida com la latència. Ambdós mecanismes per separat no permeten mantenir la pandèmia. Igualment mostra la importància de la població que ha patit la malaltia com a reservori per mantenir la incidència, així com l'eliminació natural del bacil de les persones infectades en sentit contrari, és a dir, per reduir la pandèmia.

Aquests resultats són importants de cara a poder interpretar la pandèmia actual, on el 50% i el 40% dels casos no són ni tan sols diagnosticats a l'Àfrica o l'Àsia, respectivament. Per tant, aquestes dinàmiques són encara plenament vigents, en ple segle XXI.

## Bibliografía

1. Comas I, *et al.* Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nature Genetics* 2013;45(10):1176-82.
2. Oppenheimer S. Out-of-Africa, the peopling of continents and islands: tracing uniparental gene trees across the map. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2012;367:770-84.
3. Gilligan I. Climate, clothing, and agriculture in prehistory. Linking evidence, causes, and effects. Cambridge University Press. 2019.
4. Bold D T, *et al.* Impaired fitness of *Mycobacterium africanum* despite secretion of ESAT-6. *Journal of Infectious Diseases.* 2012; 2005:984-90.
5. Ozcaglar C, *et al.* Epidemiological models of *Mycobacterium tuberculosis* complex infections. *Mathematical Biosciences.* 2012;236:77-96.

## Ensayos clínicos con Rifapentina para el tratamiento de la infección tuberculosa latente

**Joan-Pau Millet**

*Servei d'Epidemiologia de la Agència de Salut Pública de Barcelona (www.aspb.cat) y Dirección Médica de Serveis Clínics (www.serveisclinics.es).*

Correspondencia:

Joan-Pau Millet

E-mail: [jmillet@aspb.cat](mailto:jmillet@aspb.cat); [juampablomillet@aspb.cat](mailto:juampablomillet@aspb.cat)

Con la visión de un mundo libre de tuberculosis (TB) y con el objetivo de acabar con la pandemia que supone una enfermedad que ocasiona millones de casos, muertes y sufrimiento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en Mayo de 2014 una ambiciosa estrategia para poner fin a la TB, la llamada *The End TB Strategy*. En ella se propone reducir el número de muertes en un 95% y disminuir al 90% el número de nuevos casos entre los años 2015 y 2035. Esta resolución de *World Health Assembly* insta a los gobiernos de todos los países del mundo a adaptar e implementar un firme compromiso político y financiero para que pueda llevarse a cabo.

Los pilares y componentes de *The End TB Strategy* son: 1. Garantizar una atención y prevención de los casos centrada en los pacientes, 2. La realización de políticas audaces y brindar sistemas de apoyo y 3. La innovación e intensificación de la investigación. Respecto a la atención de los casos, los grandes retos presentes y futuros son el diagnóstico precoz, la realización del antibiograma, el estudio y tratamiento de los contactos y el cribado y tratamiento en grupos de riesgo, el dar soporte y garantizar el tratamiento de todos los casos incluidos los multiresistentes, las

actividades de colaboración entre pacientes TB/VIH, el manejo de las comorbilidades y la vacunación contra la TB<sup>1</sup>.

Respecto al pilar de la innovación e intensificación de la investigación, uno de los aspectos fundamentales para que triunfe la estrategia *The End TB* será atacar el reservorio que supone la infección tuberculosa latente (ITL). Para ello se requerirán mejores técnicas diagnósticas y pautas de tratamiento de la infección latente (TITL) más cortas para mejorar la adherencia, económicas, igual de eficaces e igualmente, mejor toleradas. En este sentido, desde hace escasos años han habido una serie de ensayos clínicos aleatorizados utilizando Rifapentina (RPT) sola o asociada con isoniacida (INH) para el TITL en comparación con la pauta clásica de INH sola durante 6-9 meses. RPT, como la Rifampicina (RIF), es una rifamicina que tiene un tiempo de vida medio más largo en plasma, lo que le dota de unas cualidades para el TITL que la pueden dar ventaja respecto a RIF.

Entre los ensayos clínicos realizados, el Estudio 26 (o PREVENT TB Study) del Tuberculosis Trial Consortium del CDC (TBTC) demostró que una pauta de 900 mg de INH + 900 mg de RPT (3HP) en régimen de tratamiento directamente observado (TDO) una

vez a la semana para el TITL en pacientes infectados con alto riesgo de evolución a TB, fue tan efectiva como la pauta de 9 meses con INH (9H) (7/3986 vs 15/3745, incidencia acumulada de 0,19 vs 0,43 en los grupos 3HP y 9H, respectivamente) y presentó una mayor adherencia (69% vs 82,1%)<sup>2</sup>. Respecto a la seguridad, el 4,9% discontinuó el tratamiento debido a algún efecto adverso en la rama 3HP frente al 3,7% en la rama 9H. Las reacciones sistémicas debidas al tratamiento fueron más frecuentes en la rama 3HP (3,5% vs 0,4%) y la mayoría fueron por el síndrome flu-like debido a la RPT<sup>3</sup>.

Respecto a colectivos vulnerables, el estudio PREVENT TB demostró que en pacientes VIH con una media de CD4 de 500 cel/microL, la pauta 3HP fue no sólo tan efectiva y segura para el TITL como la 9H sino además mejor tolerada<sup>4</sup>. Por otro lado, en población pediátrica de 2 a 17 años, la pauta 3HP demostró ser tan segura ((3/539 (0,6%) en la rama 3HP tuvieron un efecto adverso grado 3 frente a 1/493 (0,2%) en la rama 9H)) y tan efectiva como la de 9H ((3/434 (0,74%) en la rama 9H desarrolló TB vs 0/471 (0%) en la rama 3HP)). Los niños en la rama 3HP, además, completaron más el TITL (88,1% vs 90,9%,  $p=0,003$ )<sup>5</sup>. Respecto a los costes de la pauta 3HP, ha demostrado ser más coste-efectiva que otros regímenes como el de 9H, sobretodo si disminuyen los costes de RPT<sup>6,7</sup>.

La pauta 3HP propuesta en el PREVENT TB Study, tenía la limitación que las 12 dosis debían de ser administradas en régimen de TDO lo que la hacía poco operativa para ser implementada a nivel de programa de prevención y control de la TB. Hacía falta un estudio que comparara la adherencia de la pauta 3HP administrada en TDO frente a un tratamiento autoadministrado (AUTO). De ahí nació la idea del Estudio 33 (o i-ADHERE Study) del TBTC, estudio propuesto desde el Site 31 de Barcelona. Éste estudio de adherencia incluyó personas con indicación de TITL tratados con 3HP que se aleatorizaron en tres ramas según la forma de administración: TDO vs AUTO vs AUTO con mensajes de texto en el móvil (AUTO-SMS). El cumplimiento fue del 87,2% para los de la rama TDO, 74% para la rama AUTO y 76,4% para los aleatorizados en la rama AUTO-SMS. El subanálisis para los participantes de Estados Unidos (EEUU) observó un cumplimiento del 85,4% (IC 80,4%-89,4%) frente al 77,9% (IC 72,7%-82,6%) en la rama AUTO, demostrando que la adherencia era similar (no inferior) entre los casos de EEUU. La seguridad fue similar entre los grupos y la rama AUTO-SMS no demostró mejorar la adherencia<sup>8</sup>.

Dos grandes estudios que apuestan por regímenes aún más cortos de rifapentina pueden marcar las pautas a seguir para el TITL en un futuro. Por un lado el BRIEF-TB Study, del AIDS Clinical Trials Group o ACTG5279, analiza un régimen ultra corto de TITL con INH y RPT diaria durante un mes (1HP) para pacientes VIH

comparado con el régimen 9H. Los resultados de este ensayo clínico multicéntrico de fase III fueron presentados en el CROI del 2018 e incluyeron a más de 3000 pacientes de 45 centros en 10 países diferentes con alta carga de TB. El objetivo primario fue comparar la incidencia de evolución a TB, muerte por TB o muerte por causa desconocida. La pauta 1HP demostró ser no inferior en efectividad respecto a 9H (34 pacientes en la rama 1HP vs 35 en la rama 9H, incidencia de 0,69/100 vs 0,72/100 personas-año de seguimiento, respectivamente), tener menos efectos adversos y tener mejor adherencia<sup>9</sup>.

Otro de los nuevos estudios que puede marcar el TITL los siguientes años es el Study 37 del TBTC o ASTEROID Study. Este ensayo clínico aleatorizado de fase III para el TITL se realizará en países de baja incidencia de TB y comparará una pauta diaria de RPT durante 6 semanas (6wP) con cualquier régimen basado en rifamicinas (3HR, 3HP o 4R). Bajo una perspectiva de estudio de no inferioridad, este ensayo multicéntrico internacional analizará la eficacia y la seguridad de la pauta 6wP.

Así pues, las nuevas pautas con RPT para el TITL serán una herramienta fundamental para contribuir a cumplir con los objetivos de la *End TB Strategy* de la OMS. Para ello es fundamental que RPT sea aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, mejorar su posología, disminuir su precio y extender su indicación a nivel clínico. Llegado el momento, será fundamental hacer un seguimiento de los casos a largo plazo en estudios de fase IV como han hecho en EEUU para completar aún más la información sobre su seguridad y tolerabilidad en el contexto de programa de prevención y control de la TB.

## Bibliografía

1. WHO End Tuberculosis Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB134/B134\\_12-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1)
2. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155-66.
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35.
4. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Tuberculosis Trials Consortium, the AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial (TBTC Study 26ACTG 5259). Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;19;30(10):1607-15.

5. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, *et al*; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
  6. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, *et al*. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1531-7.
  7. Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, *et al*. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):218-227.
  8. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, *et al*; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(10):689-697.
  9. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz JT, Omoz-Oarhe A, *et al*. One month of Rifapentine/Isoniazid to prevent TB in people with HIV: Brief-TB/A5279. CROI March 4-7, 2018 Abstract number 37LB, Boston, Massachusetts. Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/one-month-rifapentineisoniazid-prevent-tb-people-hiv-brief-tba5279>
-