

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 16 NÚMERO 3 / 2017 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Mesa: Ensayos clínicos y tratamiento en TB

Mesa: VIH

Mesa: Novedades en microbiología

Mesa: Cooperación internacional

Mesa: Diagnóstico, tratamiento y control de la TB

Mesa: Epidemiología de la TB

Mesa: Brotes de TB

Mesa: TB en poblaciones vulnerables

**Conferencia de clausura: La TB en prisiones (1904-2017):
a propósito del cierre de La Modelo**

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 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 de Redacción

Fernando Alcaide. *Barcelona*

Luis Anibarro García. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido-Blasco. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José A. Caminero Luna. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Barcelona*

Jordi Casabona Barbará. *Barcelona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Bonaventura Clotet. *Barcelona*

Lucía del Baño. *Barcelona*

Pere Domingo. *Lleida*

Juan E. Echevarría. *Madrid*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Joaquim Gascón. *Barcelona*

Josep M^a Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Barcelona*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna Campos. *Chile*

Constanza Jacques Aviñó. *Barcelona*

Josep M Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

M^a Ángeles Jiménez Fuentes. *Barcelona*

José M. Kindelan. *Córdoba*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *Cuba*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Barcelona*

José M. Miro. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

José Muñoz. *Barcelona*

Isabel Noguer Zambrano. *Madrid*

Antoni Noguera Julian. *Barcelona*

Ferran Nonell Gregori. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Roger Paredes. *Barcelona*

Tomàs Maria Pérez Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasencia. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *Barcelona*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Federico Pulido. *Madrid*

Tomás Pumarola. *Barcelona*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz Manzano. *Barcelona*

Héctor J. Sánchez Pérez. *San Cristobal de las Casas (México)*

Miguel Santín Cerezales. *Barcelona*

Antoni Soriano-Arandes. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Lluís Valerio Sallent. *Barcelona*

Martí Vall Mayans. *Barcelona*

Margarita Elsa Villarino. *Atlanta (EE.UU.)*

SUMARIO

XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

MESA: Ensayos clínicos y tratamiento en TB

New researches in TB treatment

Susan E. Dorman 128

Evaluación de la gestión integrada de la infección tuberculosa latente (TITL) en la mejora de la adherencia al tratamiento

Rafael Guayta-Escolies, Antonio Moreno-Martínez y el grupo para la gestión integrada en el TITL* 129

Actualización en los tratamientos en pacientes con TB y VIH

Antonio Rivero 131

Simplificando el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del patrón de resistencias

Jose A. Caminero Luna 131

MESA: VIH

Novedades sobre la profilaxis pre-exposición

Santiago Moreno Guillén 136

Seguimiento de VIH y TB en población marginal. El trabajo en la “unidad de seguimiento cercano y cuidados domiciliarios” del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Intervención basada en el “Case Management”

Elena Bermúdez, Pedro Montilla 137

Pre-clinical development of recombinant MTBVAC-HIV, a new live-attenuated *M. tuberculosis* -based vaccine against HIV and TB

Narcís Saubi, Ester Broset, Nuria Guitart, Jesús Angulo, Tomas Hanke, Carlos Martín, Joan Joseph 140

MESA: Novedades en microbiología

GeneXpert MTB Ultra

Daniela M Cirillo 141

Quantiferon Plus: la opinión del microbiólogo

M. Teresa Tórtola Fernández 141

Quantiferon Plus: la opinión del clínico

Miguel Santín 143

Perfil metabólico en TB. Estudio TBNet

José Domínguez 144

MESA: Cooperación internacional

Programa endTB: experiencia de MSF con los nuevos fármacos para la TB (Delamanid y Bedaquilina) Helena Huerga, Laura Moreto	146
Resultados clínicos y microbiológicos en un área rural de Angola con alta prevalencia de multidrogoresistencia Ariadna Rando Segura, María Luisa Aznar de Alegría	147
Luces y sombras en las intervenciones dirigidas a la detección de TB en países de alta carga Oriol Ramis	149

MESA: Diagnóstico, tratamiento y control de la TB

Correlación entre cultivo, baciloscopia y Xpert MTB/RIF en pacientes VIH positivos y negativos en África Austral Fenella Beynon, Alberto García-Basteiro	150
Correlation between culture, sputum smear microscopy and Xpert in patients with and without HIV infection in USA Susan E. Dorman	152
Papel de enfermería en el manejo de enfermos complicados en Serveis Clínic Dora Romero, Núria Forcada	153
Host-Directed Therapies for TB. Update Cristina Vilaplana	155

MESA: Epidemiología de la TB

TB en las ciudades de Cataluña de más de 100.000 habitantes Anna Rodés	157
Reinfection vs. reactivation: is that the question? Pere-Joan Cardona	158
Nuevos retos en el control de la tuberculosis en los países de baja incidencia Àngels Orcau	160
Costes de la tuberculosis en España José Antonio Gullón Blanco	162

MESA: Brotes de TB

Tuberculosis de las poblaciones de ungulados del Parque Nacional de Doñana (PND)

Ramón C. Soriguer, JA Barasona, Patricia Barrodo, Francisco Carro, Joaquín Vicente..... 164

Brote de Tuberculosis MDR en niños

Antoni Noguera Julián..... 166

Brote de endocarditis infecciosa por *M. chimaera* en Barcelona

Yolanda Meije, Oriol Gasch, Nuria Fernández Hidalgo 168

MESA: TB en poblaciones vulnerables

Prevalencia y factores predictores de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario tipo español

Maite E. López de Goicoechea 170

TB y diabetes mellitus, distribución en Europa. Estudio TBNNet

Neus Altet en representación del Grupo de Trabajo sobre TB y Diabetes Mellitus del "Tuberculosis Network European Trial Group"..... 172

Revisión de las publicaciones en poblaciones vulnerables

Teresa Rodrigo 174

CONFERENCIA DE CLAUSURA

La TB en prisiones (1904-2017): a propósito del cierre de La Modelo

Andrés Marco 175



Barcelona,
20 y 21 de Noviembre
de 2017

XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

UITB-2017

**Ensayos Clínicos y tratamiento en Tuberculosis
VIH**

**Novedades en microbiología
Cooperación internacional**

Diagnóstico, tratamiento y control de la Tuberculosis

Epidemiología de la Tuberculosis

Brotos de Tuberculosis

Tuberculosis en poblaciones vulnerables



Programa XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

20 de noviembre de 2017

- 9,00-9,15 h. **Acto inaugural**
Gemma Tarafa. *Comisionada de Salud.*
Ajuntament de Barcelona
Javier García-Pérez. *Área TIR de SEPAR.*
Barcelona
Joan A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.*
Barcelona.
- 9,15-11,00 h. **Mesa: Ensayos clínicos y tratamiento en TB**
Moderadores: Hernando Knobel
Javier García-Pérez
- New researches in TB treatment**
Susan E. Dorman
- Tratamiento de la infección tuberculosa latente bajo supervisión de los farmacéuticos comunitarios vs pauta autoadministrada**
Rafael Guayta, Antonio Moreno
- Actualización en los tratamientos en pacientes con TB y VIH**
Antonio Rivero
- Simplificando el diagnóstico y el tratamiento, independientemente del patrón de resistencias**
José A. Caminero
- 11,00-11,30 h. Pausa
- 11,30-13,15 h. **Mesa: VIH**
Moderadores: Esteban Martínez
Virginia Pomar
- Tratamiento antirretroviral: 30 años de historia**
Josep M^a. Miró
- Novedades sobre la PrEP**
Santiago Moreno
- Seguimiento del VIH y de TB en población marginal**
Elena Bermúdez
- Pre-clinical development of recombinant MTBVAC-HIV, a new live-attenuated M. tuberculosis –based vaccine against HIV and TB**
Joan Joseph
- 13,15-14,35 h. **Mesa: Novedades en microbiología**
Moderadores: Griselda Tudó
Fernando Alcaide
- Gen-Xpert Ultra**
Daniela Cirillo
- Quantiferon Plus: la opinión del microbiólogo**
M. Teresa Tórtola Fernández
- Quantiferon Plus: la opinión del clínico**
Miguel Santín
- Perfil metabólico en TB. Estudio TBNNet**
José A. Domínguez
- 14,35-16,00 h. Comida
- 16,00–17,45 h **Mesa: Cooperación internacional**
Moderadores: Ernest Aibar
Jaume Ollé
- Programa endTB: experiencia de MSF con los nuevos fármacos para la TB eDelamanid y Bedaquilina)**
Helena Huerga, Laura Moretó
- Resultados clínicos y microbiológicos en un área rural de Angola con alta prevalencia de MDR**
Ariadna Rando, M. Luisa Aznar
- Luces y sombras en las intervenciones dirigidas a la detección de casos de TB en países de alta carga**
Oriol Ramis

21 de noviembre de 2017

09,00-10,45 h **Mesa: Diagnóstico, tratamiento y control de la TB**

Moderadores: M^a Luiza de Souza
Lucía del Baño

Correlación entre cultivo, baciloscopia y Xpert en pacientes VIH positivos y negativos en África Austral

Alberto García-Basteiro

Correlation between culture, sputum smear microscopy and Xpert in patients with and without HIV infection in USA

Susan E. Dorman

Papel de la enfermería en el manejo de pacientes complicados en Servicios Clínicos

Nuria Forcada, Dora Romero

Host-Directed Therapies for TB. Update

Cristina Vilaplana

10,45-11,15 h. Pausa

11,15-12,00 h. Subasta de pinturas

12,00-13,45 h. **Mesa: Epidemiología de la TB**

Moderadores: M^a Ángeles Jimenez
Joan P. Millet

TB en las ciudades de Cataluña de más de 100.000 habitantes

Anna Rodés

Reinfección o reactivación, ¿es esta la cuestión?

Pere J. Cardona

Nuevos retos en el control de la TB en países de baja incidencia

Àngels Orcau

Costes de la TB en España

José A. Gullón

13,45-15,00 h. **Mesa: Brotes de TB**

Moderadores: José A. Martínez
Arantxa Romero

TB en animales del Parque Nacional de Doñana

Ramón Soriguer

Brote de TB MDR en niños

Antoni Noguera

Brote de endocarditis nosocomial por *M. chimaera* asociado a sistemas de circulación extracorpórea

Yolanda Meije, Nuria Fernandez, Oriol Gasch

15,00-16,15 h. Comida

16,15-17,35 h. **Mesa: TB en poblaciones vulnerables**

Moderadores: José T. Quiñonero
Josep Franch

Prevalencia y factores predictores de infección tuberculosa latente en el centro penitenciario Madrid VI

Maite E. López de Goicoechea

TB y diabetes mellitus, distribución en Europa. Estudio TBNet

Neus Altet

Revisión de las publicaciones en poblaciones vulnerables

Teresa Rodrigo

17,35-18,00 h. **Conferencia de clausura**

Presentación: Joan Ruiz-Manzano

La TB en prisiones (1904-2017): a propósito del cierre de La Modelo

Andrés Marco

MESA: Ensayos clínicos y tratamiento en TB

Moderadores: **Hernando Knobel.** *Hospital del Mar. Barcelona.*
Javier García-Pérez. *Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

New researches in TB treatment

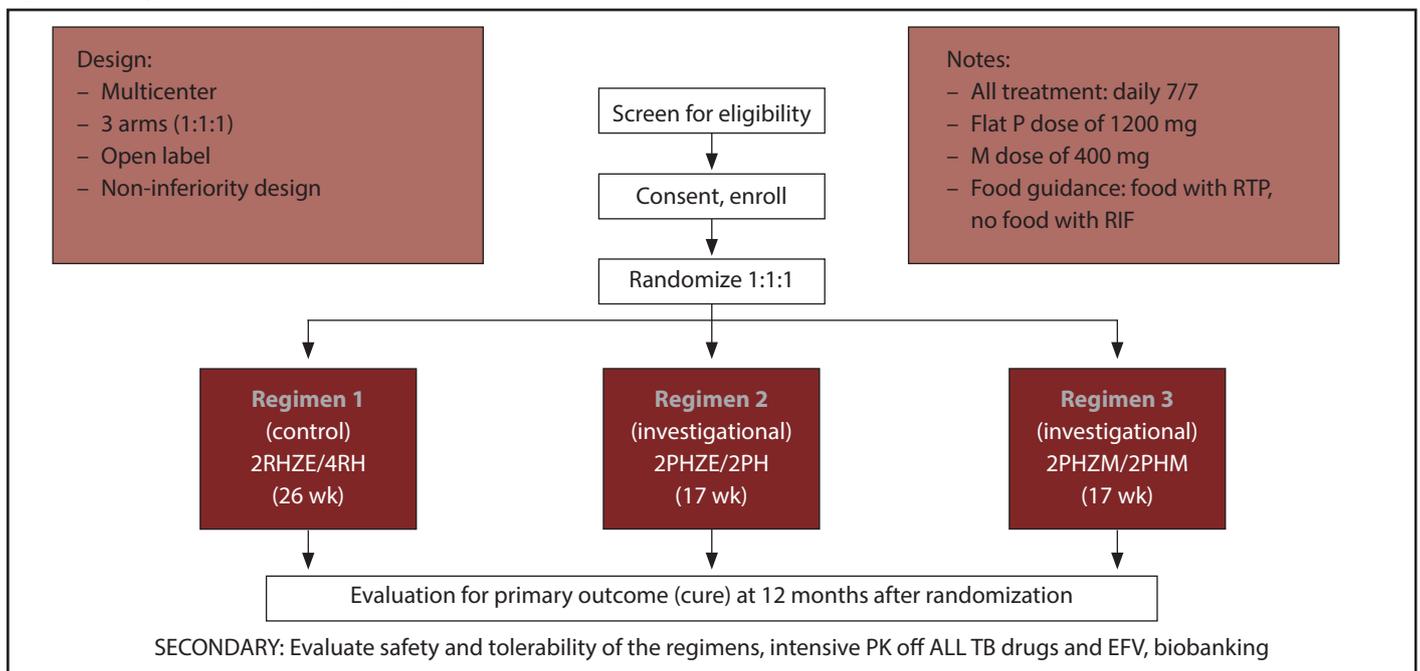
Susan E. Dorman
Johns Hopkins University. Baltimore.

Correspondence:
 Susan Dorman
 E-mail: dsusan1@jhmi.edu

Tuberculosis remains a leading cause of death globally. Short, highly potent regimens for the treatment of drug-susceptible TB have the potential to increase patient adherence and decrease default rates, decrease TB program costs, and decrease the emergence of acquired drug resistance. Our research team has been interested in the optimization of existing drugs as a strategy for shortening treatment. Animal and clinical research supports the idea that rifamycins are not used optimally in the currently recommended RHZE-based regimen for pulmonary TB.

Our research has explored the use of rifapentine, a rifamycin with a longer half-life and lower MIC than rifampin. A clinical phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of rifapentine showed no evidence of a dose-dependent increase in the frequency of known rifamycin-associated toxicities, and the maximum tolerated daily dose was at least 20 mg/kg/day¹. A subsequent phase 2b clinical study conducted by the US CDC explored the antimicrobial activity, tolerability, and safety of rifapentine-based intensive phase regimens in adults

Figure 1. Study schema for rifapentine phase 3 clinical trial.



with pulmonary TB². Key findings from this phase 2b study were that the rifapentine regimens (including rifapentine administered at up to 20 mg/kg/day) were well-tolerated and appeared safe. Efficacy, whether assessed by time to stable culture conversion or proportion culture negative at the end of intensive phase, was greater for the higher rifapentine dosages than for the control rifampin-based regimen. Moreover, a PK/PD substudy showed that rifapentine exposure (area under the concentration-time curve) was the strongest driver of the efficacy response.

Based on the tolerability, safety, and robust antimycobacterial activity of the high dose rifapentine-based regimen in the phase 2b study, a phase 3 multicenter clinical trial is being performed. The overall goal is to determine whether rifapentine-based

regimens are sufficiently active to shorten therapy to a total duration of 4 months. This non-inferiority design, open-label, controlled study (NCT 02410772; Figure 1) is presently enrolling at 30 international sites. We anticipate that enrollment will be completed by December 2018.

References

1. Dooley KE et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in health volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:881-8.
2. Dorman SE et al. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:333-43.

Evaluación de la gestión integrada de la infección tuberculosa latente (TITL) en la mejora de la adherencia al tratamiento

Rafael Guayta-Escolies¹, Antonio Moreno-Martínez² y el grupo para la gestión integrada en el TITL*

¹Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya. Barcelona. ²Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona

Correspondencia:

Rafael Guayta

E-mail: rguayta@ccfc.cat

Las actividades preventivas integradas en el quehacer de la farmacia comunitaria en Catalunya se iniciaron en 1998 con la publicación del documento de consenso de diferentes sociedades científicas, autoridades sanitarias y organizaciones profesionales. En 2009 se introdujo el cribado de VIH en farmacias comunitarias mediante test rápido en sangre capilar. Los resultados logrados hicieron que en el Plan de Salud 2011-2015 se incluyera en el Proyecto 3.4 sobre Integración de la Salud Pública y Comunitaria en el modelo asistencial la definición de la Cartera de Servicios en Atención Farmacéutica. Posteriormente y en el marco del Concierto suscrito entre la aseguradora nacional (*CatSalut*) y el *Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya* se definió el proceso funcional para la prestación de nuevos servicios. En estos

momentos se desarrollan servicios concertados de prevención primaria y secundaria, reducción de daños, y vigilancia epidemiológica. Asimismo se hallan en fase de evaluación programas de seguimiento farmacoterapéutico y de atención a síntomas de baja complejidad.

Entre ellos destaca el Programa de atención farmacéutica a Pacientes Crónicos Complejos (PCAF) de ámbito en toda Catalunya y que implica a 322 farmacias comunitarias, 40 Centros de Atención Primaria y 803 pacientes en 12 meses de seguimiento. Basado en el protocolo de seguimiento farmacoterapéutico mediante la utilización de dispositivos personalizados de administración de la medicación (SPD), tiene por objetivo aumentar, mediante la gestión compartida de dichos pacientes, la efectivi-

*Miembros del Grupo para la Gestión Integrada del TITL: Rafael Guayta-Escolies¹, Antonio Moreno-Martínez², Berta Torres-Novellas¹, Àngels Orcau³, Silvia Bruguera³, Pilar Rius¹, Pilar Gascón¹, M Ángeles Pérez-Caro⁴, Griselda Tudó⁵, Arantxa Romero², Joan Pau Millet⁶, Lucía del Baño², Francisca Aranzana⁷, Guillermo Bagaría⁷, Joan A. Caylà².

¹Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya; ²Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona; ³Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona; ⁴Venalink; ⁵Servei de Microbiologia-CDB. Hospital Clínic-ISGlobal de Barcelona; ⁶Serveis Clínics; ⁷Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

dad y seguridad de los tratamientos. Sus resultados preliminares avalan el papel de la inclusión del farmacéutico en dicha ruta asistencial en la detección y abordaje de problemas relacionados con el medicamento, así como la mejora del cumplimiento y la calidad de vida de los pacientes intervenidos, o la disminución de costes directos en la gestión de la enfermedad.

Dichos resultados, unidos a los de programas similares desarrollados en países de nuestro entorno, plantean la hipótesis de su efectividad en otro tipo de intervenciones. Por ello, se plantea evaluar dicho enfoque en sujetos con infección tuberculosa latente tributaria de recibir tratamiento.

Fruto de la sinergia entre la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (ASPB) y el *Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya* (CCFC), un grupo de profesionales de salud pública, clínicos, farmacéuticos comunitarios y microbiólogos nos pusimos a elaborar el proyecto "FarmTILT", con el objetivo de evaluar la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) integrando la intervención de las farmacias comunitarias (FC), a la práctica habitual de las Unidades Clínicas (UC) de Tuberculosis.

Se trata de un ensayo clínico, abierto, multicéntrico de fase IV. El estudio está previsto realizarlo en personas tributarias de realizar TITL. Como objetivo principal se evaluará la adherencia al TILT con rifampicina + isoniacida, a dosis de 600 mg y 300 mg, respectivamente, diario, durante tres meses, en pauta administrada bajo supervisión por las FC (SP) frente a la pauta habitual que es auto-administrada (AA). Ambas ramas tendrán el control de las UC de Tuberculosis de la ciudad de Barcelona. La asignación a cada rama se realizará aleatoriamente en proporción 1:1 mediante una aplicación informática. Considerándose que la gestión integrada de las UC y las FC conseguirá mejorar el cumplimiento de los tratamientos que, en nuestra ciudad, se sitúa alrededor del 75%, frente a la práctica habitual.

Se incluirán en el estudio las personas, hombres y mujeres, mayores de edad, que tengan indicación clínica de seguir TITL de acuerdo con las guías locales. Se excluirán, entre otros, aquellas personas que por su condición social o clínica, y a juicio de los investigadores, sean considerados tributarios de otras pautas de tratamiento o de tratamiento directamente observado.

Según estudios previos, se prevé incluir unos 292 participantes por rama para detectar una diferencia entre estas del 10% (75% vs 85%), y con un 15% de pérdidas. Se plantea que el estudio sea realizado en las UC de la ciudad de Barcelona con la participación de cerca de 490 FC de la ciudad, que hayan seguido formación específica para participar en este estudio. Se estima

un periodo de inclusión de 18 meses, y una duración total del estudio de 24 meses. Se considerará tratamiento completado la toma de, al menos, 81 dosis (el 90% de las previstas) en 110 días desde el inicio del tratamiento.

Las personas elegibles serán evaluadas en las UC. Los participantes incluidos y aleatorizados en la rama AA, recibirán el tratamiento asignado y seguirán el seguimiento clínico estándar en la UC. Los participantes aleatorizados en la rama SP, después de la inclusión en la UC, serán remitidos a la farmacia comunitaria elegida por el participante de entre las FC listadas, donde se realizará el seguimiento y la entrega de la medicación con una periodicidad de 14 días. Esta medicación será preparada por las farmacias en unos blísteres diseñados para tal efecto. El seguimiento clínico se realizará en su UC, mensualmente.

Como medida de adherencia, se procederá al recuento de pastillas tomadas de los blísteres administrados en las dos ramas. Se evaluarán los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), incluyendo las interacciones farmacológicas que pudieran presentarse durante el desarrollo del estudio.

Se prevé comenzar en el primer trimestre del 2018.

La evidencia disponible, fundamentalmente en personas con patología crónica y polimedicaos, demuestra que la intervención protocolizada de la atención farmacéutica disminuye el número de PRM, aumenta el control de la patología y representa un ahorro económico al sistema. Por ello, consideramos que la aplicación de esta gestión integrada en la ITL aumentará el cumplimiento del tratamiento y podría disminuir, a medio y largo plazo la aparición de nuevos casos de TB.

Palabras clave: Cuidados integrados. Tuberculosis. Infección tuberculosa latente. Unidades clínicas de tuberculosis. Farmacias comunitarias. Adherencia.

Key words: Integrated care. Tuberculosis. Latent tuberculosis infection. Clinical Units. Community Pharmacies. Adherence.

Bibliografía recomendada

- McMillan SS, Kelly F, Hattingh HL, Fowler JL, Mihala G, Wheeler AJ. The impact of a person-centred community pharmacy mental health medication support service on consumer outcomes. *J Ment Health*. 2017; Jul4:1-10 [Epub ahead of print].
- Dong BJ, Lopez M, Cocohoba J. Pharmacists performing hepatitis C antibody point-of-care screening in a community pharmacy: a pilot project. *J Am Pharm Assoc*. 2003;2017;54:510-515.e2.
- Orcau A, Martín M, Sentís A, García de Olalla P, Caylà JA. *La tuberculosis a Barcelona. Informe 2015. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona*. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Actualización en los tratamientos en pacientes con TB y VIH

Antonio Rivero

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Correspondencia:

Antonio Moreno

E-mail: antoniov.moreno@gmail.com

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones más importantes en pacientes inmunodeprimidos debido a su elevada frecuencia y alta morbimortalidad. La TB es la principal causa de muerte entre pacientes infectados por VIH. El diagnóstico y tratamiento precoz de la infección tuberculosa latente (ILT) es clave para evitar su progresión a enfermedad. Del mismo modo, el diagnóstico precoz de la TB es clave para mejorar el pronóstico de los pacientes y evitar su transmisión. La expresión clínica de la

TB en pacientes infectados por el VIH está condicionada por el grado de inmunodepresión de los pacientes. Es importante tener presente esta peculiaridad para no retrasar el diagnóstico de sospecha de TB. Las bases del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH son las mismas que en la población general. Sus peculiaridades derivan principalmente de las interacciones farmacológicas. Revisamos las bases del tratamiento de la TB y la ILT en pacientes infectados por el VIH.

Simplificando el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del patrón de resistencias

Jose A. Caminero Luna

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Jose A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

Mycobacterium tuberculosis, el micro-organismo que produce la Tuberculosis (TB) sigue siendo, aún en la actualidad, el mayor asesino, considerado como patógeno único¹. Y esto a pesar de que desde hace más de 50 años que se conocen tratamientos con capacidad de curar la práctica totalidad de los casos de TB. Son múltiples las causas que aún siguen motivando esta pésima situación, pero entre las principales se encuentra la baja detección de casos que se sigue consiguiendo a nivel mundial, la no adecuada tasa de curación de los enfermos diagnosticados y la aparición de las resistencias a los medicamentos fundamentales como una epidemia ya establecida a nivel mundial¹.

Sin embargo, y a pesar de la pésima situación actual de la TB a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud ha lanzado

unas estrategias con el único fin de poder conseguir el eliminar la enfermedad de la faz de la tierra para el año 2015. Y estas estrategias pasan, en primer lugar por conseguir los objetivos denominados 90-90-90, además de que se pueda conseguir una vacuna mucho más eficaz que la actualmente disponible y una profilaxis que tuviese la capacidad de poder proteger a la práctica totalidad de los infectados por *M. tuberculosis* que no han desarrollado la enfermedad². Pero, pendientes de si se van a poder desarrollar vacunas y profilaxis más eficaces que las actualmente disponibles, todo pasa inicialmente por estos objetivos del 90-90-90(2), y que son:

- Encontrar al menos al 90% de todos los casos de TB en la población y que entren a tratamiento el mayor número

posible. Este es un objetivo donde se está teniendo uno de los mayores fracasos a nivel mundial, pues se estima que no se está detectando nada más que el 60% de los casos totales de TB, y el 33% de los casos con TB con resistencia a fármacos (TB-DR)¹.

- Hacer un esfuerzo especial para alcanzar, al menos, al 90% de los más vulnerables, sin acceso a servicios o población en riesgo (poblaciones esenciales para TB) en los países, a través de cribaje y búsqueda activa de casos. También otro de los objetivos que se está muy lejos de cumplirse, hasta tal punto que no se tienen datos de lo que realmente se está consiguiendo.
- Alcanzar, al menos, el 90% de Tratamiento Exitoso. Y aquí, en este objetivo, aunque se está produciendo un gran avance en la curación de los casos con TB sensible (80-85% en la actualidad), vuelve a existir un rotundo fracaso en lo que a los casos con TB-DR respecta. La estimación es que sólo se está curando alrededor del 52% de los casos con TB fármaco resistente (TB-MDR, que significa TB con resistencia, al menos, a isoniacida y rifampicina), y del 25-30% de los casos con TB extensamente fármaco resistente (TB-XDR, que significa TB-MDR, más resistencia a alguna fluoroquinolona y, al menos, a uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea – kanamicina, amikacina y capreomicina-)¹.

Por lo tanto, si se desea alcanzar estos objetivos del 90-90-90 es necesario incrementar mucho la detección de casos de TB y aún más de TB-DR; y aumentar la tasa de éxito terapéutico, sobre todo de los casos con TB-DR.

Necesidad de Incrementar la Detección de Casos de TB. En búsqueda de una técnica sencilla, rápida, muy sensible y específica

El problema de la detección de casos de TB es que aún la baciloscopia y el cultivo siguen siendo la base del diagnóstico, la primera con una clara falta de sensibilidad en formas incipientes de la enfermedad, y el segundo con una demora en obtener los resultados que hacen que, realmente, apoye muy poco en la decisión de tratar a los enfermos^{3,4}.

Por lo tanto, se necesitan técnicas mucho más sensibles y rápidas, con capacidad de obtener diagnósticos en pocas horas en la práctica totalidad de los enfermos. Con respecto a la sensibilidad, también existe el problema de que la radiografía de tórax, que es la técnica más sensible que existe en la actualidad en el diagnóstico de la TB pulmonar en pacientes inmuno competentes, es poco específica (cualquier patrón radiológico, aunque sea muy sugestivo de TB, puede ser causado por otra enfermedad), y no siempre está disponible en los lugares más remotos³.

Sería necesario, por lo tanto, una técnica rápida, muy sensible y a la vez muy específica, para intentar aumentar claramente la detección de casos de TB y que esta detección no se produzca a expensas de una demora diagnóstica importante³. Y, a ser posible, que esta técnica fuese capaz de detectar los patrones de resistencia a fármacos anti-TB más relevantes para el manejo clínico de los enfermos. Y estos fármacos son, rifampicina (R) en primer lugar, isoniacida (H) en segundo, las fluoroquinolonas (FQs) en tercero y los fármacos inyectables de segunda línea (FISL). Al fin y al cabo son los fármacos que definen la TB-MDR y la TB-XDR, que son las formas que influyen claramente en el pronóstico de los enfermos afectados de TB. Pero, de todos ellos, el fundamental es la R, de tal forma que se tiende a aceptar que el pronóstico de los casos de TB con resistencia a R (TB-RR) es similar al de los pacientes con TB-MDR⁴.

De esta forma, el sueño era el de tener una técnica sencilla, rápida, muy específica, mucho más sensible que la baciloscopia y que tuviese la capacidad de detectar la resistencia a la R al menos, para que se convirtiese en el método de elección a aplicar a todos los pacientes en los que hay sospecha de padecer TB. Y esta técnica está disponible desde hace algo más de 5 años, y se llama GeneXpert⁵. Se trata de una PCR en tiempo real, automatizada en todo su proceso, que es capaz de en sólo 2 horas detectar *M. tuberculosis* en las muestras clínicas, y de detectar a la vez la resistencia a R. Y no se necesita ni siquiera un laboratorio de microbiología para realizarlo. Se ha estimado que mientras que para que una baciloscopia sea positiva se necesitan un mínimo 10.000 bacilos por mililitro de muestra, el GeneXpert sólo necesita 131, lo que la hace una técnica mucha más sensible⁵. Pero es que, además, en los últimos meses se ha publicado el denominado cartucho GeneXpert Ultra, que se utiliza en la misma máquina, pero que tiene una mayor capacidad de amplificar el número de bacilos de una muestra y que, por lo tanto, tendría capacidad de detectar *M. tuberculosis* con sólo 16 bacilos por mililitro de muestra. Esto la convierte en una técnica tan sensible como el cultivo en medio líquido, que es el método microbiológico más sensible de que se dispone en la actualidad⁶. Además, mantiene la misma capacidad de detectar la resistencia a la R y, como en el GeneXpert con el cartucho convencional, es capaz de confirmar TB, al utilizar sondas genéticas específicas de *M. tuberculosis*.

Por lo tanto, en base a su elevada sensibilidad, especificidad del 100%, rapidez, costo y capacidad de detectar resistencia a R a la vez, lo ideal sería que a todo paciente sospechoso de padecer TB se le hiciese de entrada un GeneXpert con cartucho Ultra⁷. Nos va a permitir detectar la gran mayoría de los casos de TB de la comunidad y de indicarles un tratamiento adecuado desde el

inicio. Esta técnica sí que va a contribuir a elevar notablemente la detección de todos los casos de TB, no sólo son sensibles a los fármacos, sino también los TB-RR.

Necesidad de Incrementar el Éxito del Tratamiento, sobre todo de los casos con TB-DR. En búsqueda de regímenes de tratamiento estandarizados que puedan ser utilizados escalonadamente según el patrón de resistencias

Desde hace ya casi 40 años existe un régimen farmacológico que se ha mostrado altamente eficaz en el tratamiento de la TB con sensibilidad a fármacos. Es el que asocia 2 meses con H + R + pirazinamida (Z) + Etambutol (E), para seguir después con otros 4 meses con H+R³. Se le conoce por las siglas 2 HRZE/4 HR. Este régimen basa su eficacia sobre todo en la potencia esterilizante y bactericida de la R. Por ello, seguiría siendo el esquema ideal para todos aquellos enfermos en los que el GeneXpert (cartucho convencional o Ultra) demuestre que no hay resistencia a la R. En este caso sólo podría existir el problema de que existiese una posible resistencia a H, con sensibilidad a R, que es un hecho relativamente frecuente en algunos países (muy poco en España) y que no detectaría el GeneXpert. Pero, en este caso, no habría problemas durante la fase intensiva de este régimen, pues van asociados 4 fármacos (HRZE). El problema podría venir en aquellos casos en los que al final del segundo mes aún se siguiese con baciloscopia positiva, pues si la baciloscopia es negativa supone una carga bacilar tan baja que, aunque hubiese resistencia a la H, pero sensibilidad a R, el enfermo se acabaría curando. Pero si existe baciloscopia positiva podría ser porque la potencia bactericida de H no ha trabajado durante esta fase intensiva y, en ese caso, podría suponer una elevada carga bacteriana con prácticamente un solo fármaco trabajando, la R⁸.

Es por ello que, en estos casos en los que al final del segundo mes con el esquema inicial (2 HRZ/4 HR) se sigue con baciloscopia positiva (menos del 15% de los enfermos), antes de pasar a la fase de continuación con H+R, es necesario confirmar la sensibilidad a H^{4,8}. Y, para ello, a estos enfermos habría que hacerles una técnica de GenoType (también llamada LPA o Hain) para detección de resistencia a H+R^{7,9}. Si esta técnica no dice que hay sensibilidad a estos dos fármacos, se puede pasar a la fase de continuación con H+R, pero preferiblemente prolongando el tratamiento hasta un total de 9 meses, para asegurar la curación y evitar la posibilidad de recaídas. Si, por el contrario, esta prueba demuestra resistencia a H, bastaría con prolongar los 4 fármacos de la fase inicial (HRZE) hasta completar 9-12 meses, dependiendo del momento en que se produzca la negativización de las baciloscopias^{4,7}. Y, si se produce la peor de las situaciones, la de que la prueba reporte resistencia a H+R, habría que cambiar

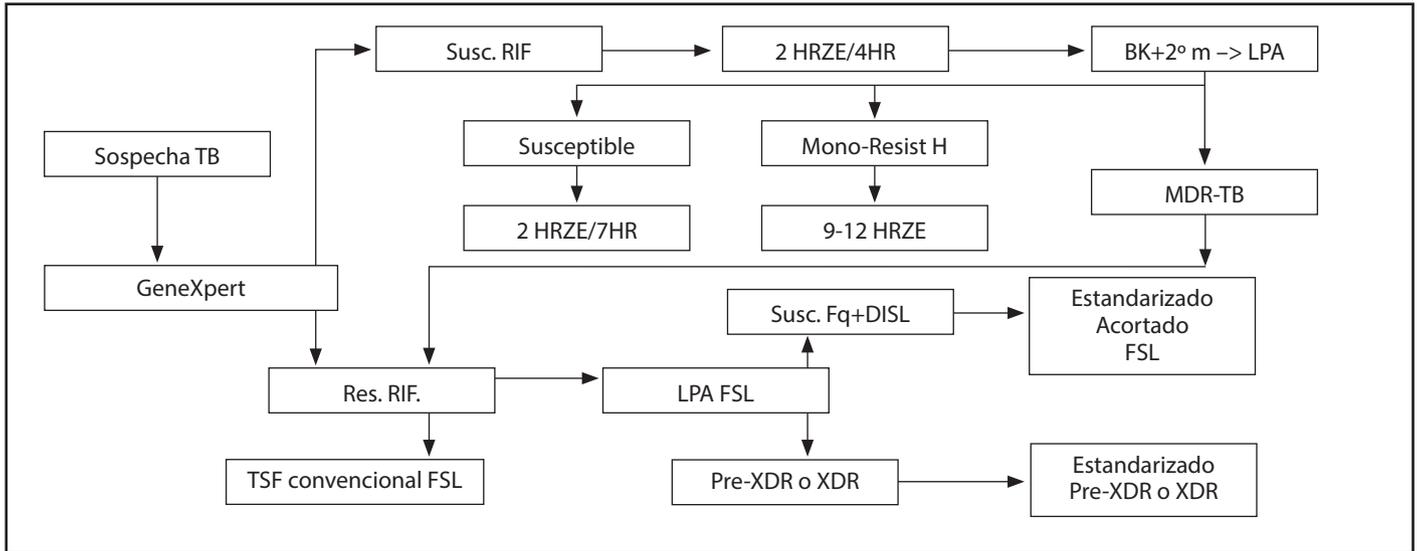
a un esquema de TB-RR/MDR, siguiendo las recomendaciones que se darán a continuación.

Pero si el GeneXpert realizado previo al inicio de tratamiento reporta resistencia a R (o si el GenoType realizado en aquellos pacientes que lo necesiten al final de segundo informa de TB-RR o TB-MDR), es obvio que el esquema 2 HRZE / 4 HR tiene elevadas posibilidades de fracasar, y, por lo tanto, es necesario desde un inicio recomendar un esquema de fármacos de segunda línea que tenga elevadas posibilidades de curar a estos enfermos. Pero para seleccionar el mejor esquema de tratamiento con fármacos de segunda línea es necesario saber como están los dos grupos de medicamentos de segunda línea que existen más activos que existen, las FQs y los FISLs. Es por ello que, en todos los pacientes en los que antes de empezar un tratamiento para TB se demuestra TB-RR, bien por GeneXpert, o por GenoType, es necesario realizar un GenoType, pero en esta ocasión, para fármacos de segunda línea^{7,10}. La información de esta prueba es muy creíble clínicamente y debe orientar en el tratamiento a recomendar.

De esta forma, en todos aquellos pacientes con TB-RR/MDR en los que el GenoType evidencie sensibilidad a las FQs y a los FISLs, se les debería iniciar el esquema estandarizado acortado (9-11 meses) con fármacos de segunda línea que recomienda la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)^{4,7,11}. Este esquema adaptado por la SEPAR para España consistiría en una fase intensiva de 4 meses y una fase de continuación de 5 meses. La fase intensiva debería llevar una asociación con los siguientes 7 fármacos: amikacina (-Ak- podría ser re-emplazada por capreomicina), altas dosis de moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), Protionamida (-Pto-, podría ser re-emplazada por etionamida), altas dosis de H, Z y E⁴. Esta fase intensiva se debería prolongar hasta 6 meses en el caso de que la baciloscopia continuase positiva al final del cuarto mes, pero si sigue positiva al final de este sexto mes, se considerará que el esquema ha fracasado y se debería diseñar otro esquema de tratamiento según lo que se expondrá después. Pero la fase de continuación debería ser fija de 5 meses con altas dosis de Mfx, Cfz, E y Z^{4,7,11}. Estos regímenes de tratamiento, en las condiciones que se han expuesto antes y que se revisan en la Normativa que SEPAR acaba de publicar, pueden llegar a alcanzar una tasa de éxito terapéutico del 85-90%. Las dosis y demás aclaraciones sobre la utilización de este régimen de tratamiento también se pueden revisar en esta Normativa de SEPAR publicada recientemente⁴.

Pero en todos aquellos casos en los que, además de TB-RR/MDR se demuestra resistencia a las FQs, y/o los FISLs, este esquema acortado de 9-11 meses recomendado previamente

Figura 1. Propuesta ideal para una detección precoz de la TB y para evitar la posible amplificación de resistencias en condiciones de PNT



no va a ser eficaz y tiene elevadas posibilidades de fracasar. Es por ello que en todos estos casos de TB-XDR, o TB-pre-XDR (TB-MDR más resistencia bien a las FQs, o a los FISLs, pero no a ambos grupos de fármacos), se les debería administrar un nuevo esquema estandarizado de tratamiento que lleve al menos 4-5 fármacos nuevos, con otros 3 fármacos de apoyo por si no hay resistencia cruzada entre todas las FQs, o entre todos los FISLs⁷. Los 5 fármacos nuevos deberían ser linezolid (Lzd), bedaquilina (Bdq), delamanid (Dlm), cicloserina (Cs) y meropenem (Mpn) + amoxicilina/Clavulánico (esta combinación para favorecer la potencia bactericida de meropenem). Si la enfermedad no es muy extendida se podría valorar quitar uno de estos 5 fármacos, quizás meropenem + amox/Clav para facilitar la administración por vía oral. Por su parte, los 3 fármacos de apoyo serían capreomicina (amikacina en el caso de que en el régimen acortado de TB-RR/MDR de 9-11 meses se haya dado esta capreomicina), altas dosis de levofloxacina (Lfx) y altas dosis de H. Estos 3 fármacos de apoyo se pueden suspender si se confirma resistencia fenotípica a cada uno de estos medicamentos. Las dosis y duración de este esquema se pueden revisar en una publicación reciente de nuestro grupo⁷.

Intentando Simplificar los pacientes afectados de TB, incluyendo aquellos portadores de formas de la enfermedad con diferentes patrones de Resistencias a los Fármacos

Por lo tanto, siguiendo todo lo expuesto en este texto, la práctica totalidad de los casos de TB se podrían manejar con sólo 2 técnicas diagnósticas (GeneXpert y GenoType) y 3 esquemas estandarizados de tratamiento⁷. Todo ello para un toma rápida

Tabla 1. Propuesta razonable. Sólo 3 esquemas Tratamiento.

Estandarizado FPL Casos Sensibles a R

2 HRZE/4R

Estandarizado Acortado FSL para pacientes TB-RR, o TB-MDR. Nunca recibiendo antes FSL, o con sensibilidad a Fq+FISL

4* Ak-Mfx**-Pto-H**-Cfz-Z-E/5 Mfx**-Cfz-Z-E

Estandarizado FSL para pacientes TB-XDR o Pre-XDR

Lzd-Bdq-Dlm-Cs-Mrp/clv-Ak-Lfx-hH

*O hasta BK-; **Altas dosis

de decisiones clínicas pues, por supuesto, aún seguirían con toda su validez el resto de técnicas microbiológicas de apoyo al diagnóstico de la TB y de la TB-DR.

En la Figura 1 se puede apreciar un esquema que puede ayudar mucho en la toma de decisiones con estas dos técnicas diagnósticas y estos 3 esquemas de tratamiento estandarizado⁷. Y, por su parte, en la Tabla 1 se detallan los 3 esquemas estandarizados básicos razonados con anterioridad.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.13:1-201.
2. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials. World Health Organization Document. 2015;WHO/HTM/TB/2015.31:1-113.
3. Caminero JA. Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. *Rev Clin Esp.* 2016;266(2):76-84.
4. Caminero JA, Cayla JA, Garcia-Garcia JM, Garcia-Perez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento

- de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:501-9.
5. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
 6. Global Laboratory Initiative. Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra Cartridges. 2017 (<http://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra>).
 7. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardized treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017;50:1700648.
 8. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:869-77.
 9. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2008;32:1165-74.
 10. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.07.
 11. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.04:1-59.
-

MESA: VIH

Moderadores: **Esteban Martínez.** *Hospital Clínic – IDIBAPS. Barcelona.*

Virginia Pomar. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Novedades sobre la profilaxis pre-exposición

Santiago Moreno Guillén

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia:

Santiago Moreno Guillén

E-mail: smguillen@salud.madrid.org

Los datos de cada año continúan mostrando de modo tozudo que la epidemia de infección por VIH se mantiene y sigue aumentando. En España, los datos más recientes muestran que en 2015 se diagnosticaron más de 3.500 personas con infección por VIH¹. Esto ocurre a pesar de que los mecanismos de transmisión son bien conocidos y que está bien establecida la capacidad de prevenir la transmisión del preservativo masculino y otros métodos de barrera. Cabe concluir, por tanto, que las medidas propuestas hasta ahora para prevenir la transmisión no han sido eficaces.

En este contexto, se han buscado medidas alternativas a las mencionadas para disminuir la incidencia de nuevas infecciones. Se ha demostrado que el tratamiento eficaz de las personas infectadas reduce de modo muy eficiente la transmisión del VIH, y que esta eficacia tiene una repercusión a nivel poblacional, con disminución de la incidencia de la infección allá donde se ha medido. El problema es que un alto porcentaje de los pacientes infectados por VIH no están diagnosticados (en España se estima que un 20%) y éstos son responsables de la mayoría de los nuevos casos de infección. Se hace preciso, en consecuencia, disponer de otras medidas preventivas que contribuyan a paliar la situación en el futuro.

La profilaxis pre-exposición (PrEP) se basa en una observación empírica, al demostrarse que determinados fármacos antirretrovirales alcanzan concentraciones altas en semen, fluidos genitales y mucosa vaginal y anal, y podrían por tanto impedir la replicación del virus a ese nivel. Se hipotetiza que, utilizados antes de una exposición de riesgo (un contacto sexual no protegido con alguien infectado), podría prevenir la transmisión del VIH a una persona no infectada que tomara la medicación. La hipótesis

se transformó en ensayos clínicos sucesivos en muchas partes del mundo que han demostrado que la PrEP es eficaz cuando se administra de forma tópica o cuando se toma por vía oral². La pauta que ha demostrado más eficacia y con la que se han hecho la mayoría de ensayos clínicos es la combinación de tenofovir y emtricitabina (Truvada[®]).

Los primeros ensayos clínicos con la medicación por vía oral se realizaron tanto en parejas heterosexuales, como en parejas homosexuales masculinas^{3,4}. La administración era diaria (1 comprimido al día). Los resultados mostraron que era eficaz en prevenir la transmisión en todas las relaciones y que la eficacia guardaba relación con la adherencia al tratamiento. Con los datos derivados de estos ensayos, la PrEP con Truvada[®] fue aprobada para su uso en los Estados Unidos.

La alta dependencia de la adherencia hizo cuestionarse la posibilidad de administrar la PrEP de modo intermitente, a demanda, en relación con las prácticas sexuales de riesgo. Estudios recientes han mostrado que también esta forma de profilaxis es eficaz y se asocia con una eficacia protectora del 85%⁵. Además no se asocia con toxicidad y no aumenta la frecuencia de actos sexuales de riesgo que pudieran aumentar la transmisión de otras infecciones de transmisión sexual.

Llegados a este punto, la evidencia científica es completa: la administración de medicación antirretroviral a una persona no infectada antes de mantener una relación sexual de riesgo disminuye de manera muy eficaz la adquisición del VIH. Las consecuencias negativas de esta intervención son escasas. Se trata, por tanto, de una medida que junto con las ya propuestas (uso del preservativo, diagnóstico precoz, tratamiento de las personas infectadas) debe ofrecerse para prevenir la aparición de nuevas

infecciones por VIH. Ha llegado con certeza el momento de elaborar recomendaciones en este sentido y diseñar los elementos de la estrategia para hacerla llegar al mayor número de personas que puedan beneficiarse, manteniendo su sostenibilidad.

Bibliografía

1. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Junio, 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf (último acceso 28.05.2016).
2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587-99.
3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410.
4. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, McMahan V, Guanira JV, Mayer KH, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:468-75.
5. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-46.

Seguimiento de VIH y TB en población marginal. El trabajo en la “unidad de seguimiento cercano y cuidados domiciliarios” del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Intervención basada en el “Case Management”

Elena Bermúdez¹, Pedro Montilla²

¹Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Elena Bermúdez

E-mail: mariaelena.bermudez@salud.madrid.org

Pedro Montilla

E-mail: pedro.montilla@salud.madrid.org

Introducción

Nuestro trabajo consiste en cuidar de pacientes con infecciones graves y transmisibles (predominantemente VIH y tuberculosis), que presentan, por un lado, un mal control virológico previo y por otro un difícil seguimiento de pautas de tratamiento y control evolutivo de su enfermedad en otras unidades debido a diferentes causas sociales, psicológicas y de pluripatologías médicas.

Nuestros pacientes presentan pluripatologías (Sida, hepatopatía crónica avanzada, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes...) con alta carga de enfermedad

psiquiátrica (drogodependencia incluida), en situaciones de precariedad/exclusión social, con historias de enfermedad usualmente largas, múltiples fracasos previos y problemas de adherencia.

La clave de nuestro trabajo está en maximizar la accesibilidad, actuar proactivamente en las casas y el entorno del paciente, y ofrecer un abordaje que incluye los aspectos sociales, psicológicos, de enfermería y médicos de una forma integrada (“Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios”).

Nuestro enfoque no se basa en resolver de un modo más eficiente un episodio clínico, como haría una unidad de hospitalización domiciliaria, sino en intervenir en el “continuum asis-

tencial" del proceso-enfermedad, en tanto en cuanto el paciente no pueda afrontarlo solo contando con la oferta de servicios asistenciales ya existentes.

No somos una Unidad de hospitalización domiciliaria, pero cuidamos de las patologías de nuestros pacientes en su propia casa si la situación lo permite. Tampoco somos una Unidad de Cuidados Paliativos, pero incorporamos los cuidados paliativos en nuestro trabajo sobre un modelo de intervención progresiva en una enfermedad que progresa. Nuestra actuación no tiene un horizonte temporal definido, sino que es el propio proceso y las capacidades cambiantes del paciente, los que definen temporalmente nuestra intervención (desde intervenciones "puntuales", "en crisis", hasta el seguimiento durante años de un paciente, incluso hasta su muerte).

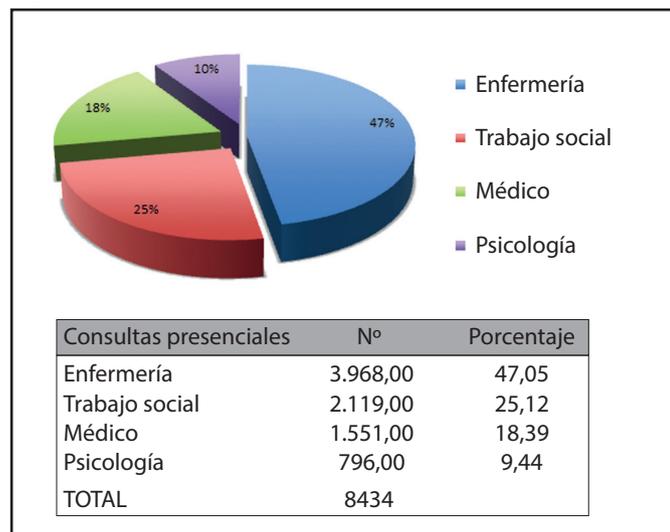
De enero a noviembre de 2016, el número total de consultas presenciales en la Unidad ha sido de 8.434 de las que 1.199 se hicieron en el domicilio de pacientes. Si desglosamos las mismas por grupos profesionales, 3.968 han sido de enfermería, 2.119 de trabajo social, 1.551 médicas y 796 psicológicas (Figura 1).

No obstante, podemos decir que en los últimos 13 años, al menos el 30% de los pacientes con Sida atendidos en el Hospital Gregorio Marañón han requerido, durante algún tiempo, nuestra intervención en algún momento de su proceso-enfermedad.

Los pacientes son derivados de prácticamente cualquier punto con el que puedan entrar en contacto: alta de hospitalización, consultas, Atención Primaria, urgencias, centros de drogas, programas de reducción de riesgos y daños sobre dispositivos móviles, servicios sociales, ONGs y, también otros pacientes, familiares o amigos.

Todo lo explicado anteriormente define nuestro método de trabajo: intervención basada en el "case management"¹.

Figura 1.



Tipo de problemas que mueven a nuestra intervención

A nuestra unidad llegan pacientes por varios motivos:

- Pacientes derivados para cuidados sanitarios:
 - Dificultad para llevar un seguimiento correcto de la infección VIH.
 - Asistencia extrahospitalaria de VIH. (incluyen enfermos terminales, discapacitados, pluripatológicos y no integrados en la red).
 - Problemas de drogas.
- Pacientes derivados para apoyo psicológico exclusivo
- Pacientes derivados para apoyo social

Es habitual que, tras la valoración inicial interdisciplinar, afloren problemas diferentes a los que motivaron inicialmente la intervención. Esto incrementa la complejidad del abordaje y el seguimiento y obliga a establecer prioridades y coordinar esfuerzos.

Lugar de seguimiento

El 29% de nuestros pacientes es seguido constante o fundamentalmente en su domicilio. El perfil de este paciente es el de un caso muy avanzado-terminal o el de discapacitados físicos (déficit neurológicos graves, otras enfermedades crónicas muy evolucionadas) o psíquicos (psicosis crónicas asociadas a enfermedad orgánica cerebral).

En otro 14% de los pacientes se desarrolla intervención domiciliaria en algún momento de su seguimiento. Esto ocurre principalmente en agudizaciones y convalecencias y, como característica diferenciadora de nuestra unidad, en pacientes con problemas severos de adherencia en los que se considera importante conocer con detalle y "desde muy cerca" las circunstancias de su entorno y los recursos próximos que podrían participar en la intervención (familiares, redes informales, etc.) Dicho de otro modo, si no fuéramos a las casas de los pacientes, no podríamos cuidar a casi la mitad de ellos.

Profesionales y recursos materiales

Nuestro equipo está formado por 3 enfermeros, 2 trabajadores sociales, 1 psicólogo, 2 médicos y 1 administrativo. Disponemos de 2 vehículos, 6 consultas y 1 área administrativa. Todo ello ubicado en el hospital y que sirven de base de operaciones y de área de consulta ambulatoria.

Para evitar problemas de acceso de los pacientes relacionados con temas administrativo-burocráticos, y asegurar accesi-

bilidad y flexibilidad, tanto las citas como la programación de la actividad se organizan en nuestra propia Unidad, registrándose para nuestro propio control y evaluación, y posteriormente se comunica a los servicios de admisión y gestión del hospital, para el control externo.

Procedimiento de trabajo

Tras el primer contacto con el paciente -en su domicilio, hospital, o en cualquier otro sitio conveniente- y en función de los datos obtenidos a través de una historia clínica y socio-familiar, se identifican los problemas y establecen las prioridades iniciales de la intervención. Se asignan los profesionales que van a seguir el caso y un responsable del seguimiento que actúa como "gestor de caso". Se decide además si se hace seguimiento domiciliario o en consulta. Todas estas decisiones son discutidas y tomadas por el equipo en su conjunto en reuniones periódicas.

En función de la evolución del paciente las prioridades pueden cambiar, también el gestor de caso, ajustándolo al perfil profesional más adecuado, y, como se ha indicado antes, el lugar de seguimiento.

Perfil general de los pacientes

Desde que el pronóstico de la infección VIH mejoró, gracias a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en el mundo rico, dicha mejoría no se reflejó en los siguientes grupos^{2,3}:

- Los pobres.
- Los drogodependientes en activo.
- Los que disponen de un soporte social débil.
- Los que tienen un bajo nivel de estudios.
- Los discapacitados físicos.
- Los que presentan otros factores de privación social.

Estos grupos son nuestro perfil genérico. Así:

El 75% de nuestros pacientes nos llega en estadios avanzados desde el punto de vista clínico o inmunológico (estadios "C" o "3" de los CDC-OMS). La mediana de CD4 al ingreso es de 140 cel./ μ L, y la de carga viral está próxima a las 90.000 copias/ml. Resumiendo, se trata de una población muy enferma.

Muchos de ellos presentan patología concomitante, las más relevantes:

- Un 33% tienen patología psiquiátrica severa (esquizofrenia, depresión mayor o trastornos severos de la personalidad).
- El 14% de nuestros pacientes están en situación de "camasillón".

- Un 32% tienen cirrosis, de ellos 2/3 en estadio avanzado (B/C Child- Pugh).

Es decir, además de Sida avanzado, padecen otros problemas que aumentan la complejidad de su manejo y tratamiento (número de fármacos, tomas diarias, interacciones medicamentosas, por ejemplo, en concomitancia con infección/enfermedad tuberculosa, etc). Estas otras enfermedades influyen en su pronóstico y la capacidad para afrontar sus problemas.

Situación económica y cultural

En cuanto a nivel económico, un 36% no tiene ningún ingreso propio (ni siquiera irregular), y otro 17% recibe una asignación mínima (en nuestro medio se trata de pensiones de mera supervivencia, de unos 350 € al mes). El resto, trabajan, o reciben subsidios de enfermedad o por desempleo.

En cuanto a nivel de formación: un 12% son analfabetos estrictos o funcionales. El 77% tienen estudios básicos y sólo un 11% tienen estudios de grado medio o superiores.

Respecto a la pertenencia a minorías étnico-culturales la proporción es similar a la general del área sanitaria (15%), pero entre nuestros pacientes la procedencia de países con un alta prevalencia de tuberculosis es significativa y condiciona nuestra actuación.

El problema de la adherencia

En relación con todo lo anterior resultan muy reveladores los datos aportados por la Dra. E. Sumartojo⁴, durante la epidemia de Tuberculosis de 1993 en EE.UU.⁴, en referencia a los factores que predicen una mala adherencia al tratamiento con fármacos antituberculosos:

- La historia previa de no adherencia.
- La indigencia.
- La drogodependencia.
- Padecer otras enfermedades psiquiátricas diferentes a drogodependencia.
- Disponer de un soporte familiar y social débil.
- Carecer de empleo y/o medios de transporte.
- Pertenecer a minorías étnicas desfavorecidas.
- Bajo nivel cultural, especialmente el analfabetismo.
- La insatisfacción con los dispositivos y modos de prestar asistencia.

Frente a la muy extendida idea de que, cuando el paciente no toma un tratamiento "es porque no quiere, nos preguntamos: ¿cuál de los anteriores factores puede ser modificado por el paciente sólo por su propia voluntad?⁵

Desde un punto de vista ético, si la no adherencia al tratamiento, tanto del VIH y como de la tuberculosis, fuera consecuencia de una decisión libre y voluntaria del paciente, no plantearía mayor problema que la necesidad de proteger a los demás de la transmisión de la infección. Sin embargo cuando esto no es así, y la no adherencia deriva de barreras que impiden la toma de decisiones, poner medios para que los pacientes las superen, se convierte en imperativo. Se trata por tanto, de resolver inequidades⁶ en salud que son evitables y por tanto injustas. Y es desde ese planteamiento desde donde se explica el fundamento de nuestra acción y nuestro método de trabajo: intervención basada en el "case management".

Por dar sólo un dato en cuanto a resultados obtenidos, en Agosto del 2017 el 88% de los pacientes de nuestra unidad presentaba una carga viral para el VIH indetectable (<37 copias/ml) y a pesar de ser una población de muchos problemas de adherencia perdemos menos del 10% de los paciente cuyo seguimiento iniciamos.

Bibliografía

1. Montilla P. Seguimiento de una cohorte de pacientes infectados por VIH con mal control virológico previo: efectividad de una intervención sostenida, basada en el "case-management", mediante un equipo interdisciplinar. XI Congreso Nacional sobre el SIDA. 2008.
2. Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Medina Lara A, Bertel Squire S, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R, Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect.* 2004;4(5):267-77.
3. Casado JL, Knobel H, Collazos J, Kindelán JM, Gordillo V, González J, y Grupo GEEMA, Influencia de factores sociales en la adherencia al tratamiento antirretroviral, X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(Supl1).
4. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1311-20.
5. Montilla P. "El SIDA de los excluidos en un país rico. Más de 10 años de experiencia en Madrid", en 30 años de VIH-SIDA. Balance y perspectivas de prevención XIV. Cátedra de Bioética. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid; 2013
6. Marmot M. Inequalities in Health. *N Engl J Med.* 2001;345:134-6.

Pre-clinical development of recombinant MTBVAC-HIV, a new live-attenuated *M. tuberculosis* -based vaccine against HIV and TB

Narcís Saubi¹, Ester Broset², Nuria Guitart¹, Jesús Angulo², Tomas Hanke³, Carlos Martín², Joan Joseph¹

¹AIDS Research Group, Hospital Clinic Barcelona/HIVACAT. School of Medicine. University Barcelona. ²Grupo de Genética de Micobacterias. Departamento de Microbiología. Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. ³The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, UK.

Correspondencia:

Joan Joseph

E-mail: jjoseph@clinic.ub.es

Mycobacterium bovis BCG was first used in humans in 1921, and up to now, it's the only licensed vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*. MTBVAC is the first live-attenuated vaccine based on a *M. tuberculosis* human isolate that has been tested in a Phase I clinical trials. It contains two stable mutations to fulfill the Geneva consensus requirements. MTBVAC is safe, immunogenic and provides higher protection level in mice in comparison with BCG. In this study, we assembled an *E. coli*-mycobacterial shuttle plasmid p2auxo.HIVA, expressing the HIVA immunogen. This shuttle vector employs an antibiotic resistance-free mechanism for plasmid selection and maintenance based on glycine complementation in *E. coli* and lysine complementation in *Mycobacteria*. This shuttle plasmid was transformed into lysine auxotroph of MTBVAC strain harboring the kanamycin resistance gene as a

selectable marker to generate the vaccine MTBVAC.HIVA^{2auxo}. We demonstrated that MTBVAC.HIVA^{2auxo} strain was genetically stable in vitro after 42 bacterial generations. MTBVACΔlys.HIVA^{2auxo} vaccine in combination with MVA.HIVA was safe and induced HIV-1 and *M. tuberculosis*-specific IFN-γ-producing T-cell responses in adult BALB/c mice. In addition, polyfunctional HIV-1-specific CD8+ T cells, producing IFN-γ and TNF-α and expressing the degranulation marker CD107a, were induced in mice. We have engineered a stable and immunogenic MTBVAC live vaccine vehicle. This *M. tuberculosis* attenuated strain might be a new mycobacterial vaccine platform to develop not only recombinant MTBVAC-based vaccines expressing new generation of HIV-1 immunogens but also other major pediatric pathogens to prime protective response soon after birth.

MESA: Novedades en microbiología

Moderadores: **Griselda Tudó.** *Hospital Clínic-ISGLOBAL. Barcelona.*

Fernando Alcaide. *Hospital Universitari de Bellvitge. L'hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

GeneXpert MTB Ultra

Daniela M Cirillo

San Raffaele Scientific Institute. Milano.

Correspondencia:

Daniela M Cirillo

E-mail: cirillo.daniela@hsr.it

The development of better tests for the rapid diagnosis of TB and drug resistant TB is critical for achieving the End TB Strategy targets set out by the World Health Organization. Next generation molecular tests need to be more sensitive to detect *M. tuberculosis* in paucibacillary samples and to have a high Negative Predictive Value to prevent unnecessary anti-TB treatment. The Xpert MTB/RIF Ultra assay has been developed by Cepheid as an advanced version of the Xpert MTB/RIF assay with better TB detection capacity and more reliable identification of Rifampicin resistance.

Here, we present the preliminary results of an ongoing study on the use of Xpert MTB/RIF Ultra assay as part of a multi-step intervention for the screening of active TB among migrants in Italy. Our data indicate that the estimated incidence rate of TB among asylum seekers is higher to what has been previously reported in literature. This preliminary set of data shows that Xpert MTB/RIF Ultra assay increases the TB detection rate as compared to the previous version of the test but it also detects MTB DNA at "Trace" level in culture negative specimens. More data is needed on how to interpret a positive "Trace" call and its clinical implications.

Quantiferon Plus: la opinión del microbiólogo

M. Teresa Tórtola Fernández

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

M. Teresa Tórtola Fernández

E-mail: ttortola@vhebron.net

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud mundial. En el año 2016 se declararon 6,3 millones de nuevos casos de tuberculosis (TB) y se estima que 1.700 millones de personas están infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*¹.

Para un buen control de la tuberculosis es fundamental la prevención de nuevas infecciones por *M. tuberculosis* (MTB) y su progresión a TB. En los países con baja incidencia de TB, la reactivación representa alrededor del 80% de los nuevos casos

de enfermedad. De ahí la importancia de la detección de la infección tuberculosa latente (ITBL).

La ITBL se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de MTB adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa¹. Actualmente no existe ninguna prueba que permita detectar directamente la infección por MTB por lo que el diagnóstico de la ITBL se efectúa de forma indirecta a través de la detección de una respuesta inmunitaria celular (CMI) específica frente a antígenos de MTB en ausencia de datos clínicos sugestivos de enfermedad. Además, no hay un *gold standard* para la detección de la ITBL. En la actualidad se disponen de dos pruebas para la detección de la ITBL, la prueba cutánea de la tuberculina (PT) o prueba del Mantoux o PPD (derivado proteico purificado) y la determinación de la liberación de interferón gamma (IGRA, siglas en inglés). Una de las diferencias entre ambas pruebas es que mientras el PPD es una prueba *in vivo*, el IGRA es *in vitro*. En ambas pruebas, los linfocitos T previamente sensibilizados por los antígenos micobacterianos producen citoquinas inflamatorias².

La PT se realiza inyectando 0,1 ml de PPD en la cara anterior del antebrazo. La lectura de la reacción que produce una induración se realiza a las 48-72 horas de su inoculación y debe ser realizado por personal con experiencia en su interpretación. Una de las mayores desventajas de la PT, además de las dos visitas del paciente y la subjetividad de la lectura es su falta de especificidad dado que muchas proteínas que forman parte del PPD son compartidas por otras micobacterias como *M. bovis* BCG.

Con la prueba del IGRA se detecta el IFN- γ producido por linfocitos-T en respuesta a antígenos específicos de MTB. Los IGRAs disponibles comercialmente son: T-SPOT[®].TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido), QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Qiagen, Hilden, Alemania) y el QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus). Los antígenos específicos contenidos en la prueba T-SPOT[®].TB son ESAT-6 y CFP-10, ambos antígenos están codificados en la región de diferencia 1 (RD1) del genoma de MTB y que está ausente de cualquier cepa vacunal de *M. bovis* BCG. En la prueba QFT-GIT el tubo que contiene los antígenos de

MTB además de los antígenos ya mencionados utiliza TB 7,7 que se encuentra en otra región de diferencia. La prueba QFT-Plus tiene dos tubos que contienen antígenos, el tubo TB1 contiene los antígenos ESAT-6 y CFP-10 y detectaría la CMI de los linfocitos T CD4+ helper mientras que el tubo TB2 contiene antígenos peptídicos que inducen la CMI de los linfocitos T citotóxicos CD8+³.

Una de las poblaciones que se beneficiarían de la utilización de los IGRAs son las que han sido vacunadas con BCG. Los IGRAs tienen una especificidad para el diagnóstico de ITBL >95% en lugares con baja incidencia de TB, y la especificidad no se ve afectada por la vacuna BCG. Mientras que la PT es igualmente alta en poblaciones no vacunadas con BCG (97%) siendo la especificidad mucho más baja (\approx 60%) en las poblaciones donde se administra BCG⁴.

Debido a los múltiples pasos involucrados en los IGRAs, el error se puede introducir en cualquier momento durante la prueba. En los últimos años, los estudios han identificado y caracterizado diversas fuentes de variabilidad. La mayoría de estos estudios han investigado la variabilidad en el ensayo QFT-GIT porque es más ampliamente utilizado que la prueba T-SPOT.TB. Estas fuentes de variabilidad serían preanalíticas, analíticas, de fabricación e inmunológicas⁵.

Bibliografía

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2017
2. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
3. Qiagen. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Package Insert. [http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b-9c1256cc6003eb951/ff0aad58d735eb9c12575c20036a11b/\\$FILE/Quantiferon%20TB%20Gold%20Plus.pdf](http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b-9c1256cc6003eb951/ff0aad58d735eb9c12575c20036a11b/$FILE/Quantiferon%20TB%20Gold%20Plus.pdf)
4. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan; 27(1):3-20.
5. Banaei N, Gaur RL, Pai M. Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis: What Are the Sources of Variability? *J Clin Microbiol*. 2016 Apr; 54(4):845-50.

Quantiferon Plus: la opinión del clínico

Miguel Santín

Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel Santín

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

Quantiferon®-TB Gold Plus (QFT-Plus), la última versión de QuantiFERON®-TB Gold incorpora un segundo tubo con antígenos (Ags) de *Mycobacterium tuberculosis*, diseñado para detectar la actividad de las células CD8⁺. El tubo 1 (TB1) contiene péptidos de los ESAT-6 y CFP-10 que son reconocidos por las células CD4⁺, mientras que el tubo 2 (TB2) contiene péptidos más cortos, que además de la respuesta de los CD4⁺ también inducen la respuesta de las células CD8⁺. La producción de IFN- γ en el TB2 es superior a la del TB1, diferencia que se asume es debida a la actividad adicional de las células CD8⁺ no detectada en el TB1.

Desde un punto de vista clínico, la introducción de QFT-Plus supondría una mejoría de su sensibilidad, lo cual podría ser de especial relevancia en pacientes inmunodeprimidos. Curiosamente, la evidencia publicada previa a su aprobación era nula, pero incluso tras 1 año de haberse implantado su uso en España, sigue siendo escasa. Únicamente tres estudios han comparado frente a frente QFT-Plus con su antecesor QuantiFERON®-TB Gold In-tube (QFT-GIT)¹⁻³. La sensibilidad osciló entre 90% y 95% para QFT-Plus y entre 88% y 95% para QFT-GIT (89,5%)¹. En cuanto a pacientes inmunodeprimidos, QFT-Plus fue evaluado en 108 pacientes con TB en Zambia, entre los cuales el 63% estaban

infectados por el VIH⁴. QuantiFERON®-TB Gold Plus fue positivo en un 85% de los VIH-positivo y en el 80% de los VIH-negativo. Sin embargo, la inmunosupresión avanzada, medida por CD4 <100 cels./ μ L se asoció con un resultado negativo de la prueba. La especificidad, se evaluó en dos estudios, en poblaciones con muy bajo riesgo de infección, y como era de esperar, fue cercana similar a la descrita para QFT-GIT^{2,5}. La Tabla muestra los resultados de sensibilidad y especificidad para QFT-Plus obtenidos en diferentes estudios.

Sin embargo, más allá de los resultados de precisión diagnóstica, la cual se parece ser similar a la de QFT-GIT, la posibilidad de medir la respuesta CD8⁺ abre la posibilidad de nuevas aplicaciones del QFT-Plus. Además de los CD4⁺, hay evidencia de que las células CD8⁺ tienen un papel central en el control de TB activa mediante la producción de IFN- γ y otros factores activadores de los macrófagos y la acción lítica directa sobre los bacilos intracelulares. Dado que la respuesta CD8⁺ se relaciona con la carga bacilar –a más carga bacilar, mayor respuesta CD8⁺–, y con infección reciente, y que esta disminuye con el tratamiento específico, mientras que la respuesta CD4⁺, no, medir esta respuesta mediante la cuantificación de IFN- γ en el tubo TB2 de

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de QFT-Plus y QFT-GIT.

Estudios País (año)	N	Sensibilidad		Especificidad	
		QFT-Plus	QFT-GIT	QFT-Plus	QFT-GIT
Barcellini Europa (2016)	119 TB* 106 Bajo riesgo	85,7%	--	97,2%	--
Hoffmann Alemania (2016)	24 TB Confirmada 33 TB No confirmada	95%	95%	--	--
Yi Japón (2016)	162 TB* 212 Bajo riesgo	91,1%	93,6%	97,6%	98,6%
Petruccioli Italia (2017)	69 TB 19 Bajo riesgo	90%	88%	100%	100%
Felisinghe Zambia (2017)	68 VIH (+) con TB* 40 VIH (-) con TB*	85%	--	--	--
		80%	--	--	--

*TB confirmada

QFT-Plus podría ser de utilidad para distinguir infección latente de TB activa, predecir el desarrollo de TB activa y monitorizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, por ahora estamos en un terreno puramente especulativo, ya que ni siquiera las diferencias citadas entre TB activa e infección latente han sido demostradas de manera consistente, y por supuesto no se han evaluado en la clínica en estudios apropiados. Por otra parte, parece difícil que únicamente con medir la respuesta específica CD8⁺ mediante únicamente IFN- γ , sin estudiar el perfil de respuesta mediante otras citoquinas de respuesta Th1 (TNF- α , IL-2, IL-1ra, ...) se pueda diferenciar TB activa de infección latente.

En conclusión, con los datos disponibles, QFT-Plus no parece ofrecer mejoras con respecto a su antecesor QFT-GIT para su aplicación en la práctica clínica, pero si que tiene potenciales ventajas derivadas de la medición de la respuesta CD8⁺, además de la CD4⁺. Lo que tardan en despejarse estas incógnitas dependerá de lo acertados que estemos a la hora de diseñar estudios clínicos adecuados para dar respuesta a las mismas.

Bibliografía

1. Hoffmann H, Avsar K, Göres R, Mavi S-C, Hofmann-Thiel S. Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:701-3.
2. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, *et al.* Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Scientific Reports.* | 6:30617 | DOI: 10.1038/srep30617.
3. Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, Cuzzi G, Cirillo DM, Palmieri F, Ippolito G, Goletti D. Analytical evaluation of QuantiFERON- Plus and QuantiFERON-Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis. *Tuberculosis.* 2017;106:38-43.
4. Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, Kaluba-Milimo D, Cheeba-Lengwe M, Chiwele K, *et al.* The sensitivity of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21:690-6.
5. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Luigi Codecasa L, Cugnata F, *et al.* First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J* 2016;47:1587-90.

Perfil metabólico en TB. Estudio TBNet

José Domínguez

Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

José Domínguez

E-mail: jadomb@gmail.com

Un factor esencial en el control de la expansión de la TB radica en la capacidad de diagnosticar la enfermedad en sus primeras fases. Los métodos microbiológicos de referencia en el diagnóstico de la TB son el examen microscópico, el cultivo y el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, las técnicas de examen microscópico presentan una baja sensibilidad (aproximadamente un 50%) y las técnicas de cultivo en medio sólido son lentas, requiriendo períodos de incubación de hasta dos meses. Además, se calcula que entre un 10% y un 20% de los casos no se consigue aislar el microorganismo. Por otro lado, aunque las técnicas basadas de PCR para la amplificación genética proveen resultados rápidos, requieren personal especializado y un laboratorio suficientemente equipado.

Son necesarios nuevos métodos alternativos para mejorar el control y el diagnóstico de la TB. En este sentido, se necesitan nuevos biomarcadores para poder explorar la biología de la respuesta inmune durante la infección tuberculosa, entender los mecanismos de transición de infección a enfermedad, y poder diagnosticar a las personas enfermas.

La metabolómica permite estudiar moléculas de bajo peso molecular o metabolitos presentes en los fluidos o en los diferentes tejidos biológicos. Los metabolitos son los productos finales de los procesos de regulación celular, por lo que el estudio de los niveles de éstos puede identificarse como una respuesta de los sistemas biológicos ante cambios genéticos o ambientales. El conjunto de todos estos metabolitos constituyen el metaboloma

de un individuo. Cambios en el metabolismo debido a un estrés interno o bien externo (infecciones) puede causar cambios en las reacciones químicas implicadas en la incorporación o liberación de estos metabolitos por parte de la célula¹.

A través de la Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) podemos obtener un perfil metabólico de la muestra biológica analizada, una “huella” específica para cada situación patológica, que nos permitirá la identificación de patrones metabólicos específicos útiles para el diagnóstico o para la monitorización de la evolución de la enfermedad. Esta técnica ya ha sido utilizada para la discriminación y diagnóstico de múltiples enfermedades, desde enfermedades cancerígenas, cardiovasculares o neurológicas, así como artritis, diabetes y desórdenes gastroduodenales².

En el campo de las infecciones respiratorias, estudios recientes han demostrado que el análisis de los metabolitos en orina permite discriminar entre diferentes etiologías. En modelos animales³, se observaron en orina patrones diferentes de metabolitos en infecciones respiratorias por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

En estudios clínicos realizados con pacientes⁴, se ha observado como los patrones de metabolitos excretados en orina son diferentes entre pacientes diagnosticados de infecciones respiratorias por *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *S. aureus*, *Coxiella burnetti*, *Haemophilus influenzae*, y *Mycoplasma pneumoniae*. En un estudio reciente⁵, se evaluó el perfil metabolómico en plasma y orina de pacientes pediátricos diagnosticados de neumonía, observando perfiles metabólicos que claramente discriminaban entre aquellos pacientes con neumonía y los controles.

En nuestra experiencia, es posible identificar en orina mediante RMN, perfiles metabolómicos específicos en pacientes con tuberculosis, distinguiéndolos de los perfiles que podemos

encontrar en individuos sanos, pacientes con otras infecciones respiratorias y pacientes con otras afectaciones pulmonares. Nuestros resultados preliminares también evidencian que es posible detectar patrones específicos en pacientes pediátricos. Además, una técnica de estas características podría ser de utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento antituberculoso.

Agradecimientos

La investigación ha sido financiada por: (i) el Instituto de Salud Carlos III (PI 13/01546 and PI16/01912), integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); (ii) Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); (iii) Programa CERCA / Generalitat de Catalunya; y (iv) Fundación para Innovación y la Prospectiva en Salud en España (FIPSE)

Bibliografía

1. Oresic M, Vidal-Puig A, Hannien V. Metabolomic approaches to phenotype characterization and applications to complex diseases. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6:575-85.
2. Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J Proteomics.* 2011.
3. Slupsky CM, Cheyesh A, Chao DV, Fu H, Rankin KN, Marrie TJ, et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* pneumonia induce distinct metabolic responses. *J Proteome Res.* 2009;8:3029-36.
4. Slupsky CM, Rankin KN, Fu H, Chang D, Rowe BH, Charles PG, et al. Pneumococcal pneumonia: potential for diagnosis through a urinary metabolic profile. *J Proteome Res.* 2009;8:5550-8.
5. Atzei A, Atzori L, Moretti C, Barberini L, Noto A, Ottonello G, et al. Metabolomics in paediatric respiratory diseases and bronchiolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 2:59-62.

MESA: Cooperación internacional

Moderadores: **Ernest Aibar.** *Innovads. Barcelona.*
Jaume Ollé. *Serveis Clínics. Barcelona.*

Programa endTB: experiencia de MSF con los nuevos fármacos para la TB (Delamanid y Bedaquilina)

Helena Huerga¹, Laura Moreto²

¹*Epicentre. Paris. France.* ²*Médicos Sin Fronteras. Barcelona. Spain.*

Correspondencia:

Helena Huerga

E-mail: helena.huerga@epicentre.msf.org

Laura Moreto

E-mail: laura.moreto@barcelona.msf.org

endTB ("expand new markets for TB drugs") is a four-year project designed and implemented in partnership by Médecins Sans Frontières (MSF), Partners In Health (PIH) and Interactive Research and Development (IRD). The project is funded by UNICEF and aims to increase access to bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (1-5). A main activity of the project is to treat a minimum of 2600 MDR-TB patients across 17 countries. The project is currently being implemented in Armenia, Bangladesh, Belarus, Democratic People's Republic of Korea, Ethiopia, Georgia, Haiti, Indonesia, Kazakhstan, Kenya, Kyrgyzstan, Lesotho, Myanmar, Nepal, Pakistan, Peru and South Africa. The clinical care of the patients treated follows National Guidelines, based on WHO guidelines for the use of bedaquiline and delamanid and is done under the auspices of Ministries of Health and National TB Programs (NTP). Active monitoring and management of adverse events (aDSM) is key to the safety and management of patients receiving MDR-TB regimens that include bedaquiline and delamanid and is implemented as part of the endTB project in all countries. This includes a formal system of pharmacovigilance for the notification of serious adverse events (SAE) to relevant authorities and drug manufacturers.

As part of the endTB project, an observational study is currently being conducted to generate evidence on the efficacy and safety of these drugs. The study enrolls all patients started on a MDR-TB regimen containing bedaquiline and delamanid within the endTB project who provide written informed consent for participation. The study collects data from patients' clinical records.

MDR-TB patients who start a regimen containing bedaquiline or delamanid are required to have a full medical history, clinical examination including an assessment of visual acuity, colour blindness, peripheral neuropathy screen, pregnancy test, screen for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C, electrocardiogram (ECG), audiogram, chest X-ray, sputum smear microscopy and culture, culture-based first- and second-line drug susceptibility testing (DST), complete blood count and hemoglobin, creatinine/urea, electrolytes, albumin, liver function tests including lipase and thyroid stimulating hormone (TSH), as per WHO interim policy recommendations. The clinical monitoring schedule includes clinical examination, ECG, audiometry (if on second-line injectable), laboratory blood tests and sputum smear microscopy and culture are repeated monthly. Patient adherence is assessed using the patient's treatment card. Data collection regarding safety focuses particularly on adverse events (AE) of interest and on SAEs. The AE of interest are: peripheral neuropathy, myelosuppression, prolonged QT interval, optic neuritis, hepatitis, ototoxicity, acute kidney insufficiency, hypokalaemia, and hypothyroidism.

From April 2015 to September 2017, a total of 1,389 patients started treatment with bedaquiline or delamanid. Median age was 36 years (range: 15-83), 67% were male, and 39% had a body mass index below 18.5 Kg/m². Resistance patterns were as follows in 1356 patients: 419 (31%) Extensively drug-resistance (XDR), 158 (11%) Pre-XDR with resistance to second line injectable, 387 (29%) Pre-XDR with resistance to fluoroquinolones, 222 (16%) MDR, 170 (13%) Rifampicin resistance. Majority of

the patients, 83%, had been previously treated with second line drugs. The reason to start treatment with bedaquiline or delamanid was in 81% of the patients related to their resistance pattern and in 19% related to intolerance to other MDRTB drugs. The proportion of patients receiving these drugs due to intolerance to other MDRTB drugs increased with time and reached 36% in the third quarter of 2017. We analyzed 6-month culture conversion rates, 12-month reversion rates and adverse events in three cohorts of patients. From 1st April 2015 to 30th September 2016, 356 patients were culture positive at treatment initiation and 291 (81.7%) converted by 6 months. From 1st April 2015 to 29th February 2016, 98 patients had culture converted and 3 (3.1%) reverted by 12-months. From 1st April 2015 to 31st October 2016, 687 patients were followed for at least 6 months. Of them, 503 (73.2%) had at least one AE of interest and 109 (15.9%) had at least one SAE in the first 6 months of treatment with bedaquiline or delamanid.

The endTB project is succeeding in placing a large cohort of patients across multiple countries on regimens including bedaquiline and delamanid under close monitoring and pharmacovigilance. Preliminary results show high culture conversion rates at 6 months, low culture reversion rates at 12 months and

adequate safety reporting. Further interim results are expected in 2018.

References

1. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 19]. 74 p. Available from: http://endtb.org/sites/default/files/2017-02/endTB_Clinical_Guide_v3.3_0.pdf
2. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. [Internet]. 2017 May 21 [cited 2017 Oct 18];49(5):1700387. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00387-2017>
3. Skrahina A, Hurevich H, Falzon D, Zhilevich L, Rusovich V, Dara M, et al. Bedaquiline in the multidrug-resistant tuberculosis treatment: Belarus experience. *Int J Mycobacteriology*. [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Oct 18];5:S62-3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212553116302345>
4. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 Jun 7 [cited 2017 Oct 18];366(23):2151-60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1112433>
5. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6).

Resultados clínicos y microbiológicos en un área rural de Angola con alta prevalencia de multidrogoresistencia

Ariadna Rando Segura, María Luisa Aznar de Alegría

Hospital Universitari Vall d'Hebron. PROSICS. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Ariadna Rando

E-mail: a.rando@vhebron.net

Angola, oficialmente la República de Angola, es un país ubicado en la costa occidental del sur de África, antigua colonia portuguesa hasta 1975. Está incluida dentro de los 22 países del mundo con mayor carga de tuberculosis, ocupando la posición 18 de este ranking en el año 2014. Según el informe de la OMS de 2014, hubo 90,000 personas que enfermaron de tuberculosis y 10,000 fallecieron por esta causa. Estas estimaciones equivalen a una tasa de incidencia global de 370 casos por cada 100,000

habitantes. Por otro lado, también forma parte del grupo de países con mayor prevalencia de tuberculosis multiresistente. Según datos de la OMS se estima una prevalencia de un 1,7% entre los casos nuevos y de un 17% entre los casos previamente tratados, aunque no existen datos reales debido a la falta de laboratorios de microbiología capaces de realizar cultivos de micobacterias y la ausencia de métodos rápidos de detección de resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* complex.

El Hospital Nossa Senhora da Paz, situado en Cubal, un municipio de unos 250.000 habitantes de la provincia de Benguela, en el sud del país, es un centro de referencia de tuberculosis a nivel nacional. Desde 2008 trabaja en colaboración con el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona en diferentes proyectos dentro del ámbito sanitario. Uno de ellos permitió que entre abril de 2014 y julio de 2015, con el soporte financiero de PROBITAS, se llevara a cabo un estudio epidemiológico en el que se realizaron cultivos de esputo y pruebas de sensibilidad por métodos fenotípicos y genotípicos a todas las muestras basales de los pacientes con tuberculosis, así como una prueba rápida de reacción en cadena de la polimerasa y de resistencia a rifampicina (GeneXpert MTB/RIF) a todos los pacientes previamente tratados y a aquellos casos nuevos en los que la baciloscopia fue positiva tras dos meses de tratamiento.

En el periodo de estudio se incluyeron un total de 422 pacientes, 311 (74%) fueron casos nuevos y los restantes 111 (26%) eran pacientes previamente tratados. Basándonos en el antibiograma fenotípico registramos un 8,0% de multiresistencia en casos nuevos y un 71.1% en pacientes previamente tratados. Estos datos revelan cifras de multiresistencia alarmantes, más de cuatro veces la prevalencia de tuberculosis multiresistente estimada por la OMS. No se demostró ningún caso de tuberculosis extremadamente resistente. Paralelamente, también se evaluó el perfil de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina (*gen rpoB*) de las cepas circulantes, ya que la utilidad de las técnicas moleculares de detección de resistencia podía verse afectada por variaciones de estas entre

diferentes regiones geográficas. Se estudiaron un total de 81 cepas resistentes, de las cuáles 50 (62.5%) eran portadoras de la mutación S531L. El resto de mutaciones detectadas fueron: D516V (15, 18.5%), H526D (3, 3.7%), H526Y (2, 2.5%) H526L (1, 1.2%), S531F (1, 1.2%), S531W (1, 1.2%), doble mutación L511P+S574L (2, 2.5%), doble mutación D516Y+L533P (1, 1.2%), doble mutación L530M+S531F (1, 1.2%), inserción S512_Q513insR (1, 1.2%) y la delección N518del (1, 1.2%). Hubo 2 cepas, fenotípicamente resistentes a rifampicina, que no presentaron mutaciones en las regiones del gen *rpoB* asociadas a resistencia. Por lo que los métodos moleculares de detección de resistencia, por sí solos no hubieran sido capaces de detectar como resistentes estas dos últimas cepas. Además, entre las cepas que mostraron sensibilidad a rifampicina por métodos fenotípicos encontramos 7 cepas con mutaciones asociadas a bajo nivel de resistencia. Estos datos respaldan el uso generalizado de los ensayos moleculares para la detección rápida de resistencia a rifampicina.

Estos datos confirman que la tuberculosis es un problema gran magnitud en Angola. No sólo por la elevada incidencia sino por la alta prevalencia de tuberculosis multiresistente, sobretudo en casos previamente tratados. Esto refuerza la necesidad de la incorporación en la práctica asistencial diaria de métodos de diagnóstico rápido de resistencias, la construcción de laboratorios con capacidad de realizar cultivos y antibiogramas de micobacterias, la incorporación de infraestructuras para el aislamiento y correcto manejo/tratamiento de los pacientes, así como la formación de personal sanitario.

Luces y sombras en las intervenciones dirigidas a la detección de TB en países de alta carga

Oriol Ramis

TL del equipo de evaluadores de proyectos TB REACH. StopTB Partnership.

Correspondencia:

Oriol Ramis

E-mail: oriol@epirus.cat

Estimamos que cada año alrededor de nueve millones de personas enferman de tuberculosis en el mundo, pero de ellos más de un tercio (alrededor de 3 millones) no alcanzan a que su enfermedad sea conocida por los sistemas oficiales de notificación. Muchos de ellos por no tener acceso a diagnóstico ni/o al tratamiento. Otros, porque son tratados y diagnosticados en sistemas de salud, especialmente en sistemas privados formales o informales, que no notifican los casos encontrados y de quienes tampoco conocemos la efectividad del tratamiento suministrado.

TB Reach es una iniciativa de Stop TB Partnership para identificar el mayor número posible de estos casos perdidos, es decir, mejorar la detección de casos lo más precozmente posible para que sean tratados de forma apropiada. TBReach financia o financió proyectos en 46 países a través de 142 organizaciones distintas (administraciones públicas, ONGs, Universidades, asociaciones de todo tipo) con fondos de hasta 1 millón de dólares. La primera ola de proyectos fue desplegada en el año 2010 y actualmente se están ejecutando los proyectos financiados en su quinta "ola".

Diez años de operaciones nos permiten ofrecer ya algunas hipótesis sobre las potencialidades de la búsqueda activa de casos en países de alta carga, incluyendo actividades tales como el seguimiento de contactos, el screening bacteriológico en poblaciones de mayor riesgo o la intervención directa sobre el sistema de salud influyendo en la práctica del despistaje oportu- nista de síntomas en los contactos asistenciales. La penetración en el sector privado formal e informal, que es mayoritario como puerta de acceso a la asistencia en muchos de los países de alta carga, es una de las intervenciones que ofreció un impacto identificable.

La evaluación de TB REACH ha desarrollado el concepto de "adicionalidad" para medir el impacto de la búsqueda activa de casos sobre la notificación, diferenciándolo del de la identificación de casos. Es sobre este concepto que se evalúa el éxito de los proyectos. El concepto teórico de adicionalidad se basa en los casos identificados que no lo hubieran sido en ausencia de la intervención y se mide mediante la diferencia en la notificación de casos al final de la intervención y la notificación al inicio, corregida por la tendencia de los últimos tres años (o con adaptaciones adecuadas de medida de la tendencia).

La aparición de nuevas tecnologías diagnósticas parece mejorar la calidad del diagnóstico y varía la proporción entre casos demostrables bacteriológicamente y los que no lo son, pero en pocos casos logra identificar los casos perdidos. De hecho empezamos a disponer de evidencia que la implementación masiva de X-pert reduce el número de notificaciones posiblemente por una percepción de seguridad en el diagnóstico de "ausencia" de TB en caso de resultado negativo. También revisaremos efectos indeseables de la búsqueda activa de casos observados en los proyectos.

Finalmente se presentará la ola 6, cuyo período de solicitudes acaba de abrirse, y sus características especiales.

Bibliografía recomendada

- <http://www.stoptb.org/global/awards/tbreach/wave6.asp>
- Blok L, Creswell J, Stevens R, Brouwer M, Ramis O, Weil O, *et al.* A pragmatic approach to measuring, monitoring, and evaluating interventions for improved tuberculosis case detection. *Int Health.* 2014;6:181-8 doi: 10.1093/inthealth/ihu055
- Lönnroth K, Corbett E, Golub J, Godfrey-Faussett P, Uplekar M, Weil D, *et al.* Systematic screening for active case tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):289-98.

MESA: Diagnóstico, tratamiento y control de la TB

Moderadores: **M^a Luiza de Souza.** Unidad de TB Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona.
Lucía del Baño. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correlación entre cultivo, baciloscopia y Xpert MTB/RIF en pacientes VIH positivos y negativos en África Austral

Fenella Beynon¹, Alberto García-Basteiro²

¹King's Sierra Leone Partnership, King's Centre for Global Health, King's College London & King's Health Partners, London, UK. ²Centro de Investigação em Saude de Manhica. Mozambique.

Correspondencia:

Alberto García Basteiro

E-mail: alberto@basteiro.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud pública y la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes existentes no es diagnosticado o, por lo menos, reportado a las autoridades sanitarias¹. Sobre los no diagnosticados es difícil establecer medidas de control, pero sobre aquellos diagnosticados se puede y debe actuar, supervisando el tratamiento, estableciendo estrategias de búsqueda activa de casos entre contactos de alto riesgo, así como estableciendo medidas de control de infección.

La carga bacilar de *M. tuberculosis* en esputo es un marcador aceptado de riesgo de transmisión y severidad de la enfermedad²⁻⁴. El principal método diagnóstico de tuberculosis a nivel global, probablemente aun siga siendo la baciloscopia (la observación microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras clínicas) a pesar de que esta herramienta diagnóstica tiene poca sensibilidad, especialmente en la población pediátrica y en población infectada por VIH. El resultado de la microscopía ha sido utilizado como un indicador de transmisión durante décadas, bajo la premisa de que los pacientes BK positivos tienen más riesgo de transmitir la enfermedad, en especial los que muestran mayor número de cruces^{5,6}.

El cultivo continúa siendo la técnica diagnóstica gold standard para el diagnóstico de tuberculosis. En particular, el cultivo líquido mediante el sistema de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT) tiene una lata sensibilidad, pudiendo llegar a detectar hasta a 1 unidad formadora de colonias (UFC) por muestra⁷. Varios estudios han demostrado que el tiempo

hasta positividad del cultivo líquido (TPP, time to positivity, en inglés) o sea, el tiempo necesario para que el sistema detecte *M. tuberculosis* desde su siembra, puede predecir el riesgo de transmisión y respuesta a tratamiento de una forma más precisa que el resultado obtenido a través de la microscopía⁸⁻¹⁰. Sin embargo, el cultivo líquido se contamina más frecuentemente que el cultivo sólido clásico (Lowenstein Jensen), necesita ciertas medidas de bioseguridad para poder realizarlo de forma adecuada y, por su elevado coste, no está disponible en la mayoría de contextos rurales de África subsahariana y sudeste asiático, donde la incidencia de tuberculosis es más elevada. Además, el tiempo hasta positividad no se suele utilizar para tomar medidas de control de infección, dado que los resultados tardan varias semanas en estar disponibles.

En 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso del Xpert MTB/RIF, un cartucho desarrollado por Cepheid (Sunnyvale, CA, EEUU) basado en la amplificación automatizada de ácidos nucleicos (ADN) de *M. tuberculosis*. Xpert ofrece resultados en menos de 2 horas y puede detectar hasta 131 microorganismos por ml de esputo¹¹, mejorando la sensibilidad de pacientes con carga bacilar baja, en comparación con la microscopía. Además, entre los resultados del test se incluye el número de ciclos de PCR (el "cycle threshold", C_T, en inglés) que son necesarios para detectar *M. tuberculosis*. Un mayor número de ciclos representa, por tanto, una menor carga bacilar en la muestra.

En muchos países de alta incidencia de tuberculosis, el Xpert MTB/RIF es ya la prueba inicial para detectar tuberculosis¹. En

consecuencia, se necesita una nueva herramienta para evaluar la carga bacilar que se correlacione con los marcadores clásicos de infecciosidad o severidad de la enfermedad, como es el caso de la positividad de la microscopía o el tiempo hasta positividad del cultivo líquido. Los ciclos de PCR (C_T) podrían ser utilizados con esa finalidad, por lo menos hasta que haya mejor evidencia sobre la correlación con el riesgo de transmisión. De hecho algunos estudios ya han demostrado la buena correlación entre los C_T y el tiempo hasta positividad en muestras pulmonares, aunque ésta podría ser más débil en pacientes infectados por VIH y en casos donde la carga bacilar es menor^{12,13}.

En este estudio, evaluamos la correlación entre diferentes medidas de carga bacilar e identificamos un punto de corte para la positividad de la microscopía utilizando los C_T del Xpert MTB/RIF en zonas de alta prevalencia de VIH del África austral. En concreto, se obtuvieron datos de estudios epidemiológicos sobre TB pulmonar en Mozambique y Sudáfrica. Los resultados serán presentados durante las XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis que se celebrarán en Barcelona el 20-21 de noviembre de 2017.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland, 2016.
2. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public Health Rep.* 2005;120:271–7.
3. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: Are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:794–8.
4. Bark CM, Thiel B a., Johnson JL. Pretreatment time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in liquid culture is associated with relapse after therapy. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 538.
5. Lohmann EM, Koster BFPJ, Le Cessie S, Kamst-van Agterveld MP, Van Soolingen D, Arend SM. Grading of a positive sputum smear and the risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:1477–84.
6. Horita N, Miyazawa N. The presence of pretreatment cavitations and the bacterial load on smears predict tuberculosis infectivity negative conversion judged on sputum smear or culture. *Intern Med.* 2011; 3367–72.
7. van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, et al. Comparison of quantitative techniques including Xpert MTB/RIF to evaluate mycobacterial burden. *PLoS One* 2011; 6. DOI:10.1371/journal.pone.0028815.
8. O'Shea MK, Koh GCKW, Munang M, Smith G, Banerjee A, Dedicoat M. Time-to-detection in culture predicts risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission: A cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:177–85.
9. Epstein MD, Schluger NW, Davidow a L, Bonk S, Rom WN, Hanna B. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum culture correlates with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1998;113:379–86.
10. Hesseling a. C, Walzl G, Enarson D a., et al. Baseline sputum time to detection predicts month two culture conversion and relapse in non-HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:560–70.
11. Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010;48:229–37.
12. Blakemore R, Nabeta P, Davidow AL, et al. A multisite assessment of the quantitative capabilities of the Xpert MTB/RIF assay. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1076–84.
13. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden: Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1426–34.

Correlation between culture, sputum smear microscopy and Xpert in patients with and without HIV infection in USA

Susan E. Dorman

Johns Hopkins University, Baltimore.

Correspondencia:

Susan Dorman

E-mail: dsusan1@jhmi.edu

Fluoroquinolones and second-line injectable drugs are the backbone of treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis, and resistance to these drugs defines extensively drug-resistant tuberculosis. We assessed the diagnostic accuracy of an automated, cartridge-based molecular test to detect *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, and isoniazid directly from sputum.

A prospective diagnostic accuracy study compared the investigational cartridge to phenotypic drug susceptibility testing (DST) and to DNA sequencing among adults with tuberculosis symptoms in China and South Korea. The Xpert MTB/RIF assay and sputum culture were performed. *Mtb* isolates underwent phenotypic DST and DNA sequencing of *katG*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs* genes and *eis* and *inhA* promoter regions.

Among 308 *Mtb* culture-positive participants, compared to a phenotypic DST standard, investigational assay sensitivities for detecting resistance were isoniazid 83.3% (95% CI 77.1, 88.5); ofloxacin 88.4% (80.2, 94.1); 0.5 µg/mL moxifloxacin 87.6% (79.0, 93.7); 2.0 µg/mL moxifloxacin 96.2% (87.0, 99.5); kanamycin 71.4% (56.7, 83.4); and amikacin 70.7% (54.5, 83.9). Specificity for detection of phenotypic resistance was 94.3% or greater except for 2.0 µg/mL moxifloxacin (specificity 84.0% [78.9, 88.3]). Compared to DNA sequencing, investigational assay sensitivities for detecting mutations associated with resistance to isoniazid, fluoroquinolones, kanamycin, and amikacin were 98.1% (94.4, 99.6), 95.8%

(89.6, 98.8), 92.7% (80.1, 98.5), and 96.8% (83.3, 99.9), respectively, and specificity was 99.6% (97.9, 100) or greater.

One potential use of the investigational assay would be to test for eligibility for a shortened MDR-TB treatment regimen. Among patients with MDR-TB, the investigational assay correctly identified 48/53 (90.6% [79.3-96.9]) patients without phenotypic resistance either to fluoroquinolones or to aminoglycosides (i.e. microbiologically eligible for the shortened regimen) and 81/92 (88.0% [79.6-93.9]) patients with phenotypic resistance to fluoroquinolones and/or aminoglycosides (i.e. not microbiologically eligible for the shortened regimen). Accordingly, the predictive value of a positive investigational test (resistance detected) for microbiologic unsuitability for the shortened regimen was 81/86 (94.0% [87.0-98.1]). The predictive value of a negative investigational test (no resistance detected) for microbiologic eligibility for the shortened regimen was 48/59 (81.4% [69.1-90.3]).

In conclusion, the investigational assay accurately detected *Mtb* mutations associated with isoniazid, fluoroquinolone, and aminoglycoside resistance, and holds promise as a rapid near-patient test to guide therapeutic decisions for tuberculosis patients.

Reference

- Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, *et al.* Evaluation of a rapid molecular drug susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med.* 2017;377:1043-54.

Papel de enfermería en el manejo de enfermos complicados en Serveis Clínic

Dora Romero, Núria Forcada

Serveis Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Dora Romero, Núria Forcada

E-mail: enfermeria@serviciosclinicos.com

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad compleja en la que factores relacionados con la persona y el entorno intervienen de forma significativa en todo el proceso evolutivo hasta su curación. Debido a esta complejidad el abordaje debe ser multidisciplinar, basándose en una atención integral e individualizada. Para ello es fundamental que diferentes profesionales intervengan en el cuidado de personas con TB y es por eso que el trabajo en equipo, la coordinación y el flujo constante de información son fundamentales para llegar a curar al paciente.

El perfil profesional de la enfermera la convierte en un agente imprescindible para lograr una adecuada prevención, atención y tratamiento de la TB. La enfermera debe ser eje fundamental para la coordinación de todos los actores implicados en el proceso de atención.

Serveis Clínic es un centro socio sanitario especializado en la atención integral de personas con TB en Cataluña. La población atendida suele presentar factores de riesgo asociados a una mala adherencia (usuarios de drogas, trastornos de dependencia, problemáticas sociales, poca red de soporte...). Estos factores conllevan que en muchos de los casos la TB se asocie a otras enfermedades como el VIH, hepatitis, enfermedades de transmisión sexual, etc. Que obligan a un seguimiento aún más cercano del paciente y a instaurar medidas adicionales para evitar su contagio. En este contexto la medicación se administra mediante tratamiento directamente observado (TDO) mediante ingreso en el centro o bien a nivel ambulatorio a partir del equipo de ETODA.

En este sentido, la contribución del equipo de enfermería en Serveis Clínic es básica para garantizar un buen cuidado y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Así pues, definimos nuestro trabajo en 4 ejes fundamentales:

Asegurar el TDO

Forma parte de la rutina diaria del personal de enfermería y auxiliares no solamente la administración de tratamientos de la TB vía TDO, sino también garantizar la toma de fármacos anti-retrovirales, metadona y cualquier otro fármaco que requiera el

paciente. Hay que destacar el papel de las auxiliares de enfermería como administradoras directas de los tratamientos. Además, durante el ingreso también se realiza una vigilancia estrecha de la aparición de efectos adversos que pudieran estar asociados a la medicación. Una detección precoz agiliza el control de estos problemas y mejora por tanto, la adherencia a los tratamientos.

La escucha activa del paciente facilita la expresión de probables prejuicios, percepciones desajustadas, estigma, falsas creencias, miedos, etc. respecto a la enfermedad y el tratamiento. Es importante detectarlos de forma rápida para poder dar respuesta y crear un buen clima terapéutico.

Coordinación con los diferentes actores implicados en la atención

Para conseguir un manejo adecuado de los pacientes ingresados en la clínica y en el ETODA, creemos que es fundamental establecer básicamente dos niveles de coordinación, la interna y la externa.

A nivel interno, participamos en reuniones multidisciplinarias semanales con todos los miembros del equipo asistencial: enfermería, medicina, trabajo social, servicio de farmacia, servicio de fisioterapia. En ellas se analizan todas las circunstancias de cada persona ingresada. Para garantizar el buen funcionamiento del centro y mejor atención de los pacientes, existe además una importante coordinación entre enfermería y el personal no asistencial: limpieza, cocina, administrativo, mantenimiento, etc.

Respecto a la coordinación externa, con el fin de conseguir una atención integral, la existencia de comorbilidades asociadas a la TB junto a las diferentes realidades de cada persona hacen imprescindible la intervención de diferentes grupos asistenciales externos al centro. De acuerdo con esto, la enfermera referente de la clínica, tiene como objetivo trabajar de forma coordinada con diferentes profesionales: las enfermeras gestoras de casos de las diferentes unidades hospitalarias de TB, los agentes de salud de los Programas de Tuberculosis, las enfermeras de salud pública y las diferentes unidades de vigilancia epidemiológica, el personal

de las especialidades médicas hospitalarias, la atención primaria, los CAS, trabajadores sociales, servicios psiquiátricos específicos, servicios penitenciarios, etc. También es fundamental que exista una buena coordinación y comunicación fluida con la familia y el entorno de la persona enferma.

Acompañamiento en el proceso de atención

En este punto destacan las actividades básicas derivadas de la práctica asistencial inherentes al trabajo de enfermería: administración de fármacos (orales, intramusculares, endovenosos, nebulizados), el control de las constantes vitales, el control de las medidas antropométricas, control de glicemias y la administración de insulinas, la cura de heridas y úlceras, la recogida y procesamiento de muestras, la supervisión de la ingesta alimentaria (con atención a las situaciones especiales y a la diversidad cultural), el soporte y/o suplencia en las ABVD (higiene, eliminación, deambulación, etc...) y oxigenoterapia entre otras.

Dentro de la práctica diaria incidimos de forma especial en actividades educativas centradas en la TB (enfermedad, tratamiento, contagio e importancia de cumplir con las medidas de aislamiento respiratorio), el VIH, consejo alimentario, consejo sobre sexo seguro, control de la diabetes mellitus, etc.

De acuerdo con el alto porcentaje de comorbilidad entre los pacientes, ofrecemos también ayuda en el control de la agenda de visitas a las consultas externas de los hospitales y exploraciones complementarias y establecemos de forma conjunta (equipo asistencial y el paciente) el método de transporte. Si se nos requiere, podemos además, colaborar en las diferentes partes del proceso de estudio de contactos. Por último queremos destacar la importancia de dar un buen soporte emocional y acompañamiento de los pacientes en los diferentes momentos del proceso. Como decíamos queremos destacar el cómo incidimos de forma

constante en la importancia del cumplimiento del aislamiento y de los tratamientos por parte del paciente, priorizándolo respecto otras situaciones vitales como pueden ser la búsqueda de trabajo, la búsqueda de vivienda, la resolución de temas legales, etc. En muchos casos convivimos con el consumo activo de drogas lo que dificulta por motivos evidentes la adherencia a los tratamientos así como las dinámicas terapéuticas. En este sentido la tolerancia y la escucha activa resultan imprescindibles.

Colaborar en la docencia e investigación

Existe un programa de formación continuada en el centro en el que el equipo de enfermería es una pieza importante y participa activamente. Asistimos e impartimos sesiones monográficas de temas relacionados con la práctica asistencial del día a día y las diferentes patologías o problemáticas que se nos pueden presentar. Por otro lado colaboramos en diferentes proyectos de investigación, algunos propios como estudios sobre TDO y recaídas en TB, y otros multicéntricos como el proyecto TB photovoices o colaborando con centros de investigación o sociedades como SEPAR (a partir del programa de investigación o PII-TB), el TB NET o proyectos con Valle Hebron, la FUITB o el Institut Germans Tries i Pujol.

Para concluir, nos gustaría señalar que aunque en los últimos años la coordinación ha mejorado, siempre hay margen para hacerlo mejor. Creemos en la importancia de la figura de enfermería como pieza clave para el cuidado del paciente y el control de la enfermedad y apostamos por fortalecer aún más nuestro papel y potenciar la relación y coordinación con todos los actores implicados. Y para finalizar reivindicamos el rol de enfermería aportando calidad y calidez al cuidado del paciente con TB desde un punto de vista humanista pero también como estrategia para mejorar resultados.

Host-Directed Therapies for TB. Update

Cristina Vilaplana^{1,2}

¹Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Cristina Vilaplana

E-mail: cvilaplana@gmail.com

Few years after the very strong irruption of the concept of Host-Directed Therapies (HDT) in the treatment of tuberculosis (TB)¹, it is necessary to put it in perspective and reassess at what point we are and wherever we go. TB treatment is long and not free of side effects, with many interactions with other drugs. In recent years, the phenomenon of resistance to first line anti-tuberculosis drugs has also been associated with high morbidity and mortality rates, and for longer, more toxic and less effective therapeutic regimens. For all these reasons, the scientific community raised few years ago the challenge of addressing TB treatment focusing on the host rather than on the elimination of the bacteria, a strategy which has been used to manage other infectious diseases². From the literature published in 2015 citing all proposed agents as HDT, very few have reached the clinical evaluation stage³. Through a search in the clinicaltrials.gov database, we have reviewed the registered clinical trials of HDT.

Based on therapeutic attitudes of the pre-antibiotic era, dietary supplements have been proposed as an adjunct to the treatment of TB. There are pre-clinical studies that support the antimicrobial properties of both vitamin D and L-arginine, and hypothesized that multivitamin supplements could accelerate the recovery of the patients. Although some clinical studies showed that there was no effect of the addition of either of these two supplements in the treatment of TB, there are CT that suggest that supplementation with high doses of vitamin D may be To associate to better non-microbiological outcomes and even to a reduction in the time of negativization of the cultures of esputus in those patients with the genotype TaqI vitamin D receptor polymorphism⁴. Nyaditum resae® (NR) is a product based on environmental mycobacteria that is approved as a dietary supplement and has an immunomodulatory effect. There are two safety studies published with the NR (in adults and children)⁵, and a randomized clinical trial is underway to demonstrate the effective population contact of tuberculosis patients in Georgia. Other dietary supplements have been evaluated in clinical trials, including multivitamin combinations, protein calorie supplement and oral zinc. Regarding the use of repurposed drugs,

the administration of agents with an anti-inflammatory effect is the most frequent in clinical research. Often non-systematically used in the clinics, it is known its beneficial impact on the management of some complicated forms at the level of reduction of inflammation and associated tissue damage. These drugs include corticosteroids, COX-inhibitors and statins. Up to 5 randomized CT are registered at the base of clinicaltrials.gov in order to evaluate corticosteroids and aspirin in meningitis TB, and other trials seek to demonstrate the use of corticosteroids in other forms of the disease with high inflammatory component (pleurisy, pericarditis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)). Other NSAIDs other than aspirin are also being clinically evaluated. There is a CT in progress to evaluate the effect of meloxicam in patients co-infected with HIV, and another one aiming to evaluate the impact of ibuprofen as a coadjuvant in the pharmacological management of preXDR and XDR-TB patients is being conducted in Tbilisi, Georgia. Some antibiotics such as doxycycline and azithromycin have also been proposed as HDT and are being evaluated in clinical trials, based on the premise that they could have an inhibitory effect of Matrix metalloproteinases (MMPs), which contribute to tissue damage in inflammatory conditions by collagen and other proteins' degradation. Drugs acting as Tissue Necrotic Factor (TNF) blockers are also being studied. Etanercept was shown to be safe and associated to slightly superior good responses when administered during the initial treatment of pulmonary tuberculosis⁶, and thalidomide administration was associated with an accelerated weight gain and increased immune responses.

Finally, mention that if up to now, research has been encouraged in prophylactic vaccines, in recent years it has been advocated for its therapeutic use in combination with antibiotic therapy. In this sense, the RUTI vaccine is the most advanced, having demonstrated its safety and immunogenicity in both healthy and with M. Tuberculosis-infected individuals, in the presence or not of coinfection with HIV⁷; and is currently being evaluated as an adjunctive treatment of multiresistant tuberculosis in Romania.

References

1. Zumla A, Chakaya J, Hoelscher M, Ntoumi F, Rustomjee R, Vilaplana C, *et al.* Towards host-directed therapies for tuberculosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;
 2. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, Mcnerney R, Centis R, D'ambrosio L, *et al.* Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines.
 3. Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nat Publ Gr.* 2015;15.
 4. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, *et al.* High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2011;377(9761):242–50.
 5. The food supplement Nyaditum resae[®]: a new tool to reduce the risk of developing active tuberculosis [Internet]. [cited 2015 Jun 10]. p. 1027.
 6. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, *et al.* A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS [Internet].* 2004;18(2):257–64.
 7. Nell AS, D'Lom E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: Randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. *PLoS One.* 2014;9(2).
-

MESA: Epidemiología de la TB

Moderadores: **M^a Ángeles Jimenez.** *Unidad de Tuberculosis Drassanes-Vall d'Hebron. Barcelona.*

Joan P. Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

TB en las ciudades de Cataluña de más de 100.000 habitantes

Anna Rodés

Cap de Servei de Prevenció i Control de la Tuberculosi i Programes Específics. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.

Correspondence:

Anna Rodés

E-mail: anna.rodés@gencat.cat

La tuberculosis afecta de manera desproporcionada a las poblaciones más vulnerables, incluidas las personas infectadas por el VIH, los usuarios de drogas y alcohol, las personas sin techo y los migrantes de países de alta incidencia. Estas poblaciones viven sobre todo en entornos urbanos y, como tales, influyen en la epidemiología de la tuberculosis en las grandes ciudades de los países desarrollados.

Se han reportado altas tasas de notificación de casos y de incidencia de TB en Londres, Ámsterdam y París, en otras grandes ciudades o zonas metropolitanas de la UE / EEE, en comparación con las zonas no urbanas. El aumento de la pobreza en las zonas urbanas y de los inmigrantes procedentes de países de alta carga, además de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana, han contribuido al resurgimiento de la tuberculosis, que se ha convertido en un verdadero problema de salud pública en varias capitales de Europa Occidental.

Varias publicaciones han puesto de manifiesto en los países de baja incidencia de Europa, las tasas de notificación de tuberculosis eran 2,5 veces más altas, en promedio, en las grandes ciudades en comparación con las tasas nacionales y han puesto de manifiesto la necesidad de poner en común y consensuar entre ellas estrategias específicas de control.

Aunque en Cataluña se han realizado avances importantes en la prevención y el control de esta enfermedad, la incidencia de TB en el año 2016 (13,3 casos por 100.000 habitantes) es aun moderadamente alta comparada con la de los países de la Unión Europea. Cataluña tiene 11 ciudades con más de 100.000 habitantes (Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Badalona, Terrassa, Sabadell, Lleida, Tarragona, Mataró, Santa Coloma de Gramenet, Reus y Girona. A partir de la información proporcionada por el sistema de vigilancia de la TB en Catalunya, se describe y analiza la incidencia de la TB en estas ciudades desde 2012 a 2016 y se compara con la del resto de Cataluña.

Bibliografía recomendada

- De Vries G, Aldridge RW, *et al.* Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill.* 2014;19(9):pii=20726.
- Van Hest NA, Aldridge RW, *et al.* Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement.
- Oren E, Winston CA *et al.* Epidemiology of Urban Tuberculosis in the United States. *American Journal of Public Health.* 2011;101(7):1256-63.
- Cayla J A, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine.* 2011;9:127.

Reinfection vs. reactivation: is that the question?

Pere-Joan Cardona

Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Pere J. Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

One of the most striking factors in *M tuberculosis* infection is its ability to generate a protective immune response. Heimbeck's studies in nursing students in Oslo demonstrated that students who were previously tuberculin positive showed protection (a 90%) when exposed to TB patients, in comparison to their tuberculin negative colleagues¹.

In the pre-antibiotic era, authors like Canetti or Pottenger were convinced that TB was the consequence of a constant exogenous reinfection process, together with the endogenous reinfection caused by the bronchial dissemination of the bacilli². This concept has been recently reinforced by the demonstration that TB cases attributable to exogenous reinfection have a direct correlation with the infection risk in a determinate population³. Understanding population not only as a "national incidence". The high mobility of the humankind across the Planet, makes this indicator giving us a vague idea of the risk to acquire TB.

The dogma says that in low incidence countries, TB only affects aged people in the autochthonous population. And this is a consequence of a reactivation of an old lesion acquired in the childhood. This concept is reinforced by an old fashion description of the natural history that classifies TB as primary and post-primary, and gives a lot of comfort to the health authorities. But even when it is no longer supported by scientific evidence, it is still one of the most successful dogmas in medicine, and comes from the "Unitary Concept" enunciated by Stead on 1967⁴.

Where does the myth of overestimated reactivation come from? The Unitary Concept

The Unitary Concept appeared as a consequence of the massive use of radiography to detect TB patients after the Second World War (SWW). In many cases adults suffered an infiltration to the upper lobes, while they had calcifications in the lower lungs and the hilar lymph nodes.

Given the epidemiological circumstances, it was concluded that they had become infected when they were infants, developing lesions that had fallen asleep for years. And as a result of some type of immunosuppression those lesions reactivate. This theory was supported by two other assumptions: "once infected always infected" and "once infected reinfection is not possible", even when several authors did already refute them².

Today we know that reinfection is always possible, but in some small percentage of cases where thanks to an unknown genetic background the host is never infected⁵. Regarding the first assumption, we do know that bacilli are constantly drained and if not, killed in the calcified lesions, unless we face a chronic TB².

Another consequence of this theory was the classification of primary and post-primary TB. Molecular epidemiology studies have demonstrated that location in upper or lower lobes is a consequence of the host's immune status⁶. In the case of being immunosuppressed, the bacilli does not need the privileged environment of the upper lung to develop. On the contrary, in the immunocompetent host is the only place where *M. tuberculosis* can be able to develop a sufficiently large lesion to cause TB.

The Three-risks Model

It was an inclusive theory that attempted to contemporize the Unitary Theory including both risks of reactivation and reinfection, together with the initial (or "primary") infection⁷. In this case there was a population that could justify the reactivation risk. Although it was not clearly identified. It is the one that include those patients suffering TB not as a consequence of an infection, but because of a previous active TB that was not controlled by chemotherapy. These persons had "cured" their TB thanks to natural fibrosis, which did not clear the lesion, and was maintained as an active focus for years. In fact they should be considered as having a chronic TB.

Another contemporary study also showed that the possibilities of developing TB after an infection, understood as a tuber-

culin test conversion without any lesion in the lung, is limited in time. Sutherland showed how the risk of teenagers after a tuberculinic conversion decreased exponentially with time to disappear after 8 years of follow up⁸. In fact, this incidence was overestimated, as it could not identify the cases of reinfection that had to exist, taking into account the high TB incidence in the post-SWW in London.

Why reinfection is vital for TB development?

Development of an active TB lesion requires the development of an exudative lesion able to overpass the local encapsulation process dominated by the interlobular septa. Otherwise lesions are rapidly controlled and bacilli are killed. Exudative lesions develop when alveolar macrophages had to face local accumulation of bacilli, like when are stick together by cording. This is favored at the upper lobes, where local drainage is hampered and that represents only a 20% of the total lung volume. Furthermore, there are other factors that favor the development of these type of lesions:

- Co-morbidities that favor a local pro-inflammatory response, such as diabetes, obesity or smoking.
- Family factors, or genetic factors that promote infiltration with PMNs. Due to redundancies in the inflammatory pathways, the combinations are very diverse⁹. What is clear is that patients who have already suffered a TB and cured it, have a greater risk for a second episode precisely because of that.

In all cases bacilli must face the constant drainage of the lesions, and the cellular immunity, which is always triggered (but in hosts with cellular immunosuppression), as immunologically speaking *M. tuberculosis* is very stable and shows very immunogenic antigens (i.e. ESAT-6, Ag85 complex)¹⁰.

Taking into account that the induction of an exudative lesion is a process that requires around 4 weeks, it seems difficult to reconcile it with the data from Sutherland on the incidence of active TB after infection: highest during the first and second year to be reduced exponentially until the 8th year⁸. This means that endogenous reinfection plays a very important role, and implies the bacilli drained from the granuloma with the alveolar fluid, that take part of aerosols; and the bacilli growing in the lymph nodes, that will be reintroduced in the lung by the blood system. Again, they have to reach the upper lobes, and corded bacilli will have more chances to develop exudative lesions than isolated ones.

References

1. Heimbeck J. BCG vaccination of nurses. *Tubercle*. 1948;29:84-8.
2. Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front. Microbiol*. 2015;6:612.
3. Cardona PJ. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? *Int. J. Mycobacteriology*. 2016;5:400-7.
4. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am. Rev. Respir. Dis*. 1967;95:729-45.
5. Ma N, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to *M. tuberculosis* infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect. Dis*. 2014;14:352.
6. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA*. 2005;293:2740-5.
7. Sutherland I, Svandova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinic. *Tubercle*. 1982;63:255-68.
8. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle*. 1966;47:308.
9. Naranbhai V. in *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*, Second Edition. 2016;4:413-52 (American Society of Microbiology, 2016).
10. Comas I, et al. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nat. Genet*. 2010. doi:10.1038/ng.590.

Nuevos retos en el control de la tuberculosis en los países de baja incidencia

Àngels Orcau

Programa de Control de la Tuberculosis de Barcelona. Servei d'Epidemiologia Agència de Salut Pública de Barcelona.

Correspondencia:

Àngels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

En la asamblea mundial de la salud de 2014, se aprobó la estrategia global contra la tuberculosis (TB) post 2015, con ambiciosos objetivos de disminución de la mortalidad del 95% y de la incidencia del 90% en 2035, comparado con 2015¹.

La adaptación de los objetivos de la estrategia global a los países de baja incidencia se llevó a cabo a través de un trabajo conjunto entre la OMS, la *European Respiratory Society*, otros partners y expertos mundiales. En la conferencia de Roma de 2014, se presentó el documento marco que serviría como referencia a los países para conseguir la eliminación de la enfermedad en 2050².

El documento marco se refiere a aquellos países del mundo que han alcanzado incidencias de enfermedad inferiores a 100 casos por millón de hb y propone ocho áreas de acción prioritarias para conseguir llegar a menos de 10 casos por millón (fase de preeliminación) y eventualmente a la eliminación de la enfermedad (menos de 1 caso por millón de habitantes).

La epidemiología de la TB en la mayoría de países de baja incidencia se caracteriza por una baja tasa de transmisión en la población general, brotes ocasionales, aparición de casos como resultado de progresión de infección latente, concentración de la enfermedad en grupos vulnerables con determinados factores de riesgos y el reto del manejo de la inmigración transfronteriza³.

Las ocho acciones prioritarias incluyen, asegurar el compromiso político con prestación de servicios adecuados para el manejo de los enfermos incluyendo servicios de salud pública que permitan la vigilancia, monitorización y evaluación de los casos. Prestar especial atención a las poblaciones con mayores factores de riesgo incluyendo los recién llegados. Realizar cribaje de TB activa e infección latente en contactos y grupos de alto riesgo seleccionados y tratarlos adecuadamente. Prevenir y tratar la TB resistente a drogas y dar soporte a la acción global frente la TB incluyendo inversiones en investigación.

Barcelona, como el resto de Catalunya y España, se encuentran en una transición epidemiológica que las acerca bastante a los países de baja incidencia y por tanto las acciones descritas en el documento de Roma podrían comenzar a aplicarse. A

continuación se describen algunos aspectos del control de TB en la ciudad, que se incluirían en los ámbitos de acción prioritaria descritos en el documento de Roma.

Organización de los servicios

La cobertura sanitaria universal pública garantizada en la Ley de Sanidad fue restringida en 2012⁴ para inmigrantes no regulados, pero Catalunya (y otras Comunidades Autónomas) emitieron instrucciones para revertir la restricción en las poblaciones más vulnerables⁵. Entre 2014 y 2017 se han tramitado 78 tarjetas sanitarias a pacientes con TB que no estaban regulados (39 en Barcelona). La incorporación de los Agentes Comunitarios de Salud (ACS) en el equipo de Salud Pública del Programa de Control de la TB (PCTB) se ha demostrado útil en el cumplimiento del tratamiento de los casos inmigrantes y en el cribaje de los contactos⁶. Durante 2016, los ACS actuaron en 53 casos y 132 contactos. La concentración de servicios para los enfermos con TB y sus contactos en Unidades Clínicas⁷ ha permitido mejorar la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales (primaria, especializada, laboratorio, salud pública y servicios de tratamiento directamente observado, TDO) y aumentar la exhaustividad de los cribajes a los contactos⁸.

Vigilancia y Control de la TB en Barcelona

En 2016, se ha detectado en Barcelona, 260 casos de TB, siendo la incidencia de 16 c/100000. 157 fueron hombres (26,6/100000) y 103 mujeres (12,1/100000). Casi la mitad de los enfermos (48%) habían nacido fuera de España y presentaron una incidencia de 33,9/100000, casi tres veces mayor que la de población autóctona (10,9/100000). La enfermedad fue también más frecuente en barrios de renta baja (23,3/100000) que en los de renta elevada (9,3/100000).

Había un 30% de personas fumadoras, 12,7% abusaban del alcohol, 8,8% padecían diabetes, 7,3% eran personas sin techo y el 4,2% estaban coinfectados con el VIH.

El 58,1% presentaron formas pulmonares y el 30% formas extrapulmonares. Alrededor de un 10% presentaron formas mixtas. Más del 80% de los pacientes iniciaron un tratamiento con 4 fármacos y todos lo hicieron con dosis fijas medicamentosas.

El resultado del tratamiento de la cohorte de pacientes del 2015 señala que el 89% terminaron el tratamiento correctamente, el 5,4% murieron y el 3% se perdieron de seguimiento.

Se estudiaron contactos del 70,4% de los casos, llegando al 95,5% en enfermos con TB pulmonar bacilífera.

Monitorización de la TB resistente a fármacos

La resistencia a INH en Barcelona entre 2000 y 2016 ha sido del 6,5 (4% en autóctonos y 10,8% en inmigrantes) y la TB-MDR del 1,9% (0,6% en autóctonos y 3,5% en inmigrantes). De los 68 casos con TB-MDR inmigrantes, el 31% llevaban menos de un año en España cuando fueron diagnosticados. Del total de casos con TB-MDR, el 87% terminaron correctamente el tratamiento (78% en TDO).

Cribaje de los contactos

Entre 2010 y 2014 se cribaron 8.448 contactos de casos de TB. Se detectaron 98 nuevos casos de TB activa (prevalencia de

enfermedad 1160 c/100000 hb). Se consideraron infectados 2709 (32% de los contactos estudiados). De éstos, recibieron tratamiento de la infección 1.132 (42%), y acabaron correctamente el tratamiento 874 (77,2%)

Barcelona, como el resto de Catalunya, se encuentra cerca de la incidencia que marca la OMS para empezar a aplicar las actividades de la fase de pre-eliminación de la enfermedad. De las actividades más importantes, la ciudad tiene bien implementadas más de la mitad de ellas y desde el Programa se debe seguir avanzando para conseguir las metas de la estrategia EndTB.

Bibliografía

1. WHO. The end TB strategy. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
2. WHO. Towards TB elimination. An action framework for low incidence countries. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
3. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):928-52.
4. Real Decreto Ley, 16/2012
5. Instrucció 10/2012. Catsalut.
6. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012 Mar 6;12:158.
7. Consorci Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària de Barcelona. Barcelona, Spain: Consorci Sanitari de Barcelona, 2008. http://www.gencat.cat/salut/botss/pdf/guia_tuberculos_def.pdf
8. Bruguera S, Orcau À, Millet JP, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, Caylà JA. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Dec 1;20(12):1572-9.

Costes de la tuberculosis en España

José Antonio Gullón Blanco

Unidad de Gestión Clínica Neumología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés.

Correspondencia:

José A. Gullón

E-mail: josegubl@gmail.com

La tuberculosis es aún la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo, que afecta a personas en edad productiva y con dificultades de todo tipo (inmigrantes, infectados por el VIH), con una mayor incidencia en áreas con bajos recursos, lo que ocasiona un impacto socioeconómico reseñable. En este sentido acarrea costes directos referidos a gastos sanitarios e indirectos (fundamentalmente por pérdidas de días de trabajo) e incluso de años de vida.

La distribución y cuantía de estos costes varía en función de diversos factores como el patrón de resistencia farmacológica o del país donde se produce la enfermedad. En el primer aspecto la presencia de resistencia farmacológica, bien sea MDR o XDR impacta significativamente en el gasto ocasionado, como se pone de manifiesto en diversos estudios, entre los que cabe reseñar una amplia serie en Sudáfrica, en el contexto de un Programa Nacional de Tuberculosis¹, en la que el coste del manejo de una tuberculosis extremadamente resistente es cuatro veces superior al originado por una multiresistente y ciento tres veces mayor que en la tuberculosis multisensible. En el segundo punto, la distribución de los costes varía en función de la riqueza del país en cuestión; si los recursos económicos son bajos, son los costes indirectos, derivados fundamentalmente de la falta de productividad, los que suponen aproximadamente el 60% del gasto total², en contraposición con aquellos con recursos económicos elevados, en los que son los costes directos (ocasionados por la atención extra e intrahospitalaria, métodos diagnósticos y tratamiento) los que representan la mayor carga. Es por tanto fácilmente entendible que en la propia Unión Europea, en la que la distribución de la riqueza y de los recursos sanitarios no es uniforme, el coste total del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis presente fluctuaciones notables.

En España se han llevado a cabo pocos estudios sobre el tema en cuestión, la mayoría de ellos limitados al análisis de los costes de hospitalización. Así en un estudio realizado durante el período 1999-2006³ a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBDAH) del Sistema Nacional de Salud, en el que se analizaron los Grupos de Diagnósticos Relacionados (GDR) específicos de tuberculosis, el coste global originado fue

40 millones de € (0,07% del gasto sanitario público total), de los cuales 30,8 millones eran producto de la hospitalización, lo que representaba el 70% del coste total. No obstante se apreció durante el período en estudio un descenso del coste y las hospitalizaciones, tendencia que también se observó en otra serie coetánea y de diseño similar realizada en Galicia⁴, en la que el porcentaje que representaban estos costes sobre el gasto sanitario público era ligeramente superior, alcanzando el 0,1%.

Más recientemente se ha publicado un trabajo auspiciado por el Proyecto de Investigación Integrado en Tuberculosis (PiiTB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁵ en el que participaron diecinueve centros de nueve comunidades autónomas y se analizaron prospectivamente todos los pacientes incluidos en una base de ámbito nacional. Se calcularon costes directos (atención intra y extrahospitalaria, diagnóstico y tratamiento), costes indirectos ocasionados por falta de productividad o absentismo laboral, costes de medidas rehabilitadoras y costes ponderados ocasionados por el estudio de contactos del caso índice. El coste medio por paciente fue de 10.262,62 €, 86,6% del cual correspondía a costes directos: 61,4% por estancia hospitalaria, 17,6% por el tratamiento, 13,4% por estudios diagnósticos, 5,4% por atención ambulatoria y el resto por otros conceptos. Al extrapolar estos resultados al número total de casos de TB declarados en España durante el año que se realizó el estudio, 2014, el coste global sería de 51,5 millones €. Los factores que incrementaban el coste de manera significativa fueron la atención intrahospitalaria, terapia directamente observada y necesidad de baja laboral (cuya duración media fue de 21,74 días). Por tanto parece fácilmente entendible que el único aspecto modificable podría ser intentar reducir la hospitalizaciones por tuberculosis, ya que una estrategia encaminada a ello conllevaría una disminución de los costes, hecho que ya se ha apreciado en algunas zonas, en las que ha llegado a ser del 34,4%, y esto como precisan los autores supondría un ahorro de hasta 14 millones de euros. Pese a que el citado estudio tiene algunas limitaciones, reconocidas por los propios autores, sí que permite obtener una aproximación real de la magnitud del tema tratado, lo que se refuerza por el hecho de que los datos económicos

obtenidos son similares a los de otros países de nuestro entorno⁶ con semejante nivel de desarrollo y porcentaje de MDR (1,2% en el serie referida, parecida a la tasa comunicada en un estudio a nivel nacional previamente, en el que es de 1,9%).

Podemos concluir que los costes originados por la tuberculosis son elevados y que en países con incidencia baja-media, debemos incidir en reducir las hospitalizaciones para intentar aminorarlos.

Bibliografía

1. Pooran A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *Plos One*. 2013;8: e54587.
2. Tanimura K, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low and middle income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43:1763-75.
3. Montes-Santiago J, Fernández C, Rey G, Mediero A. Hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis de sus costes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:358-61.
4. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez, Del Campo V, Garet E, González Fernández A. Tendencias secular en la morbimortalidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. *Galicia Clin*. 2009;70(1):19-24.
5. Gullón J.A, García-García JM, Villanueva MA, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals M, *et al*. Costes de la tuberculosis en España: factores relacionados. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(12):583-9.
6. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin, Ninehaus A. Cost of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43:554-65.

MESA: Brotes de TB

Moderadores: **José A. Martínez.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

Arantxa Romero. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Tuberculosis de las poblaciones de ungulados del Parque Nacional de Doñana (PND)

Ramón C. Soriguer^{1,2}, JA Barasona², Patricia Barrodo², Francisco Carro¹, Joaquín Vicente²

¹Estación Biológica de Doñana. CSIC. Sevilla. ²Instituto de Estudios Recursos Cinegéticos. IREC. UCLM-CSIC. Ciudad Real.

Correspondencia:

Ramón C. Soriguer

E-mail: soriguer@ebd.csic.es

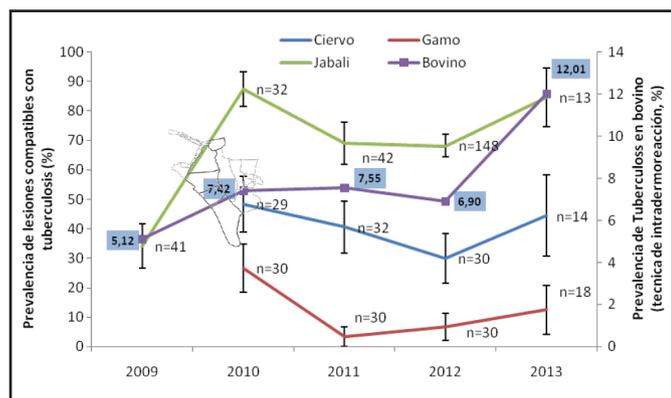
Esta enfermedad bacteriana crónica es causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), y es capaz de persistir incluso durante años en un animal. La dificultad para conseguir la erradicación de la tuberculosis (TB) en el ganado doméstico de muchos países han sido asociada a la fauna silvestre. Los datos sobre la incidencia de la TB en bovino y caprino en España indican que, existe una problemática que limita el éxito final de las estrategias de erradicación (<http://rasve.mapa.es/>), y esto se manifiesta especialmente en el PND. Las máximas prevalencias ocurren en el Centro y Sur de España, coincidiendo con las áreas donde la presencia de ungulados silvestres es abundante en proximidad a ganado extensivo¹. La TB es endémica en el ciervo, gamo y jabalí, donde se mantiene durante décadas incluso en ausencia de ganado.

Como un extraordinario laboratorio de campo, el PND es un modelo de estudio de las interacciones entre silvestres y domésticos². Se han identificado elevadas prevalencias de TB en jabalí, ciervo y gamo, respectivamente, mientras que la prevalencia de reactores bovinos al test de la intradermorreacción es muy elevada. El primer caso descrito en ungulados silvestres en el PND data de los años 80³. Los informes internos de los servicios veterinarios del PND también encontraron TB repetidamente desde 1993. Así, las prevalencias de TB (basado en lesiones macroscópicas) ese año fueron de un 87% en 25 jabalíes y un 26% de 33 cérvidos (ciervo y gamo). Entre 1996 y 1998 se detectó ya un aumento en la prevalencia. Desde 1998 a 2003 un muestreo de 214 jabalíes, 168 ciervos y 134 gamos resultó en prevalencias de 28%, 15% y 13%, respectivamente. En 2006 y 2007, 124 jabalíes, 95 ciervos, y 97

gamos fueron muestreados y la infección por CMTB se confirmó por cultivo en el 52% de jabalíes, 27% de ciervos y 19% de gamos. En un área con ausencia de ganado del Parque, la prevalencia en el jabalí alcanzó el 92%. Todo lo referido denota el grave problema que la TB supone para el ganado y la fauna silvestre del PND.

El estudio de la tendencia a medio plazo (desde 2005) de la TB evidencia la elevada prevalencia en todas las especies. Las mayores prevalencias se dan en el jabalí (frecuentemente por encima del 70%), seguido del ciervo (en torno al 40%). Gamo y bovino (en torno al 15%) muestran prevalencias inferiores y similares entre sí, a pesar de una campaña de saneamiento ganadera continuada. La prevalencia de jabalí sufrió mínimos en 2009, tras el intenso control poblacional de esta especie, pero se recuperó muy rápidamente, al igual que su abundancia. También las prevalencias de ciervo, gamo y bovino mostraron valores mínimos tras el control poblacional de ungulados (jabalí principalmente), si bien la prevalencia de los cérvidos (ciervo y gamo) reacciona algo más tardíamente (dos años de retraso) respecto a la del jabalí. El bovino presenta una tendencia muy creciente, con máximos valores en 2013 y 2014, superando el 13% en el total del PND, donde duplica los valores de 2011, y superando en 2014 el 15% en el Oeste del PND). Así, hay fincas por encima del 25% de positividad en bovino. En general, se observa una tendencia creciente en la prevalencia de TB en todas las especies de ungulados del PND en los últimos años, con valores preocupantemente elevados tanto en silvestres como en domésticos. que exigirán medidas correctoras de tipo poblacional en las especies reservorios.

Figura 1. Prevalencia de tuberculosis (%) en los ungulados del PND (Coto del Rey, Los Sotos, Reserva Biológica de Doñana, El Puntal y Las Marismillas) durante los últimos años. Nótese que la prevalencia de bovino se expresa respecto al eje de la derecha (diferente escala que la de eje de la izquierda referido a los ungulados silvestres).



Interesantemente, se observa una asociación positiva entre la prevalencia de TB en ganado y en fauna silvestre, con mayores prevalencias en jabalí y bovino conforme aumenta la abundancia de jabalí. También se observa una relación negativa entre el incremento en la extracción de jabalíes y la incidencia anual de TB en el ganado bovino del PND, evidenciando que los años en que se incrementó más significativamente la extracción de jabalíes del Parque, la TB en bovino descendió. Hasta 2008, hemos detectado un patrón espacial de la TB en el PND muy marcado con mayores prevalencias en la zona Norte del Parque en todas las especies, que desciende en las fincas del sur (Las Marismillas sobre todo). Sin embargo, este patrón se tiende a perder, ya que en el periodo 2009-2013 (Figura 1) estas diferencias entre zonas se ven atenuadas, sobre todo en el jabalí, con cifras elevadas en todas las fincas (igualándose las prevalencias por lo alto, la tuberculosis se extiende en más animales y en más áreas). Los estudios sobre la interacción entre el ganado y los ungulados

silvestres en el PND basados en seguimiento GPS muestran una elevada asociación espacial en torno a zonas húmedas en los meses estivales², asociada a mayores prevalencias locales de TB en la fauna (2014). Para ilustrar los efectos de la TB en el principal reservorio silvestre de la enfermedad, el jabalí, se aprecia una elevada mortalidad debido a TB en individuos marcados con emisores de tecnología GPS-GSM, siendo esta muy elevada en el PND (siendo la causa de mortalidad en casi 50% de los animales marcados⁴). Es indicativo de su papel como difusor de la enfermedad, que un tercio de los jabalíes muestreados aleatoriamente en el PND excretaron el CMTB al ambiente⁵.

Con el conocimiento que nos están dando estos años de seguimiento y estudio de las poblaciones de ungulados silvestres y domésticos en el PND se propone *una gestión adaptativa* de control de la TB basadas en una extracción sostenible de ungulados silvestres del PND, considerando además, a otros aspectos mas ecológicos.

Bibliografía

1. Vicente J, Höfle U, Garrido JM, Acevedo P, Juste R, Barral M, *et al.* Risk factors associated with the prevalence of tuberculosis-like lesions in fenced wild boar and red deer in south central Spain. *Vet Res.* 2007; 38:451-64.
2. Barasona JA, Pelayo Acevedo CL, Armenteros JA, M Latham AD, Gortazar C, Carro F, *et al.* Spatiotemporal interactions between wild boar and cattle: implications for cross-species disease transmission. *Veterinary Research.* 2014; 45:122.
3. León Vizcaíno L, Bernabé A, Contreras A, Cubero MJ, Gómez S. Outbreak of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in wild boar (*Sus scrofa*). *Verh.ber. 32. Internat. Symp. Erkrankungen Zootiere Wildtiere, Eskilstuna, Germany, 1990.*
4. Barasona JA, Pelayo Acevedo, Díez-Delgado I, Queiros J, Carrasco-García R, Gortazar C, *et al.* Tuberculosis-Associated Death among Adult Wild Boars, Spain, 2009-2014. *Emerging Infectious Diseases.* 2016;22:2178-80.
5. Barasona JA, Torres MJ, Aznar J, Gortázar C, Vicente J. DNA Detection Reveals *Mycobacterium tuberculosis* Complex Shedding Routes in Its Wildlife Reservoir the Eurasian Wild Boar. *Transboundary and Emerging Diseases.* 2017;64: 906-15.

Brote de Tuberculosis MDR en niños

Antoni Noguera Julián

Unitat de Referència de Tuberculosi Infantil, Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

Según estimaciones de la OMS, en 2015, ocurrieron un millón de casos nuevos de tuberculosis (TB) y 169.000 muertes por esta enfermedad en población pediátrica. En Europa, la TB multiresistente (TB-MDR) representa un 16% de los nuevos diagnósticos de TB en niños, mayoritariamente en países de la Europa del Este. En España, la incidencia de TB pediátrica en 2014 fue de 4,3

casos por 100.000 habitantes; se estiman cifras de TB por cepas resistentes superiores al 4%, especialmente en grandes ciudades.

Las definiciones o la aproximación en el diseño de los regímenes terapéuticos para la TB por cepas con distintos grados de resistencia a fármacos anti-TB en la edad pediátrica son equivalentes a las utilizadas en el adulto. Asimismo, también

Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento de la TB-MDR (adaptada de Mellado Peña, et al.).

Grupo	Fármaco y dosis (mg/kg/día)	Toxicidad
Grupo A. ^a Fluoroquinolonas	Levofloxacin, 10-15 ^b Moxifloxacin, 7,5-10 Gatifloxacin ^c , 400 mg/día	Molestias GI, parestesias, insomnio, rotura tendón. Como Levofloxacin. Prolongación QT. Como Levofloxacin. Prolongación QT. Disglucemia.
Grupo B. Inyectables de segunda línea	Amikacina, 15-30 Capreomicina, 15-30 Kanamicina, 15-30 Estreptomycin, 20-40	Nefrotoxicidad, ototoxicidad. Como Amikacina. Como Amikacina. Como Amikacina.
Grupo C. ^a Otros fármacos prioritarios de segunda línea	Etionamida/protionamida, 15-20 Cicloserina/terizodona, 10-20 Linezolid, 20 ^d Clofazimine, 1	Molestias GI, sabor metálico, trastornos endocrinos. Trastornos psiquiátricos, convulsiones. Molestias GI, mielosupresión, neuropatía, acidosis. Hipopigmentación, xerosis. Prolongación QT.
Grupo D. Fármacos adicionales (no del tratamiento central TB MDR)	D1 Pirazinamida, 30-40 Etambutol, 15-25 Isoniazida altas dosis, 15-20 ^e D2 Bedaquilina, 400 mg/día ^f Delamanid 50-100mg/12h ^g D3 PAS, 200-300 Meropenem ⁱ , 20-40 mg/kg/8h Amoxi-clavulánico ⁱ , 40 mg/kg/12h Tioacetazona ^k , 2,5	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash. Neuritis retrobulbar. Hepatotoxicidad, neuropatía periférica. Molestias GI, hepatotoxicidad, prolongación QT. Molestias GI, parestesias, ansiedad, prolongación QT. Molestias GI, hipotiroidismo, hepatotoxicidad. Molestias GI, convulsiones. Molestias GI, hipersensibilidad. Stevens Johnson, molestias gastrointestinales.

^aLos medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia de uso.

^bLevofloxacin: menores de 5 años, 7,5-10 mg/kg cada 12h; mayores de 5 años, 10-15 mg/kg cada 24h.

^cGatifloxacin: no disponible en España.

^dLinezolid: hasta 11 años, 10 mg/kg cada 8h; mayores de 11 años, 10 mg/kg cada 12h.

^eIsoniazida altas dosis: dosis máxima 300 mg/día.

^fBedaquilina: 400 mg/día durante 14 días, seguido de 200 mg e veces a la semana.

^gDelamanid: 14 días se 20-34 kg: 50 mg cada 12h; más de 35 kg: 100 mg/12h.

^hPAS: 2-3 dosis al día.

ⁱCarbapenems y clavulánico se deben utilizar en combinación; la única presentación de clavulánico es en combinación con amoxicilina. Se prefiere meropenem a imipenem-cilastatina.

^kContraindicado en VIH.

aplica al niño la nueva clasificación de fármacos de 2ª línea en el tratamiento de la TB resistente (Tabla 1). Por desgracia, para muchos de los antibióticos, no disponemos de suficientes datos de PK/PD o seguridad, especialmente en el lactante o preescolar. Además, las presentaciones disponibles de dichos fármacos no son adecuadas para la edad pediátrica, lo que añade complejidad a los tratamientos y a menudo obliga a la preparación de suspensiones magistrales en las farmacias hospitalarias.

En el manejo de las distintas situaciones TB-MDR en el niño, las recomendaciones están basadas en los datos en adultos y el consejo de expertos; la evidencia científica es escasa y se recomienda en todos los casos la supervisión por un especialista en infectología pediátrica.

Quimioprofilaxis primaria tras exposición a TB-MDR

Deberá individualizarse en función del riesgo de progresión (edad y situación inmune), perfil de resistencias y riesgo de toxicidad. Puede optarse por una observación estrecha sin tratamiento o por diseñar una quimioprofilaxis basada en una quinolona en monoterapia, o añadiendo un 2º o incluso 3er fármaco (etionamida, isoniazida a altas dosis o etambutol), hasta repetir el estudio diagnóstico.

Infección TB latente por cepa TB-MDR

El régimen más aceptado es el que incluye una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino a partir de los 12 años) durante 6-9 meses, generalmente asociando un 2º fármaco (etionamida, isoniazida a altas dosis o etambutol).

Enfermedad por cepa TB-MDR

Clásicamente, se recomienda una fase inicial que incluya al menos 5 fármacos activos (Tabla 1), incluida la pirazinamida, durante 6-8 meses, y una fase de continuación con al menos 3 fármacos, para un tiempo total mínimo de tratamiento de 18-24 meses. En la medida de lo posible, se incluirán etambutol o isoniazida a altas dosis (o etionamida, según genotipado). El empleo de bedaquilina y delamanid en <12 años se limita a casos de TB-XDR, o ante fracaso terapéutico o toxicidad del régimen inicial. En el adulto, estudios observacionales han demostrado que regímenes combinados de 12 meses pueden ser tan o más eficaces que los regímenes clásicos, por lo que las últimas recomendaciones de la OMS los consideran una opción en el paciente sin exposición previa a fármacos de 2ª línea. Aunque no hay experiencia en niños, parece razonable pensar que dichos regímenes más cortos puedan ser también útiles en la edad pediátrica.

Finalmente, en el niño asintomático con TB-MDR pulmonar primaria, que se diagnostica por radiología en el estudio de contactos y en quien la carga bacilar se presume muy baja, debe valorarse la opción de acortar el tiempo de tratamiento o directamente excluir los inyectables del régimen terapéutico.

Bibliografía recomendada

- Caminero J, et al. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2017 Sep;53(9):501-509.
- Mellado Peña MJ, et al. [Tuberculosis treatment for children: An update]. An Pediatr (Barc). 2017 Jul 17 [Epub ahead of print]
- WHO Global Tuberculosis Report 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
- WHO Treatment Guidelines for Drug Resistant Tuberculosis, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

Brote de endocarditis infecciosa por *M. chimaera* en Barcelona

Yolanda Meije¹, Oriol Gasch², Nuria Fernández Hidalgo³

¹Hospital de Barcelona. SCIAS. ²Hospital Parc Taulí. ³Hospital Vall d'Hebron.

Correspondencia:

Yolanda Meije

E-mail: yolandameije@gmail.com

Introducción

En el 2015, investigadores de Suiza informaron de un grupo de seis pacientes sometidos a cirugía cardiaca, con infección por *Mycobacterium chimaera*¹. Esta micobacteria no tuberculosa y de lento crecimiento identificada en 2004, se relacionaba hasta entonces con infecciones en pacientes con patología pulmonar crónica, mostrando una baja virulencia². Estos primeros casos de infección asociada a cirugía cardiaca, mostraron una clínica inusual y una elevada morbi-mortalidad, en un huésped por otra parte, poco habitual para esta micobacteria.

Posteriormente, se han comunicado nuevos brotes de casos en otros países de todo el mundo. Estados Unidos, Europa, Australia, Nueva Zelanda y recientemente Canadá han documentado casos en los últimos 3 años, igualmente relacionados con el antecedente de cirugía cardiaca.

En base a pruebas epidemiológicas y moleculares se ha identificado una asociación entre el microorganismo causante de la infección y la contaminación del agua de las unidades de calor-frío (UCF), usadas en la circulación extracorpórea de los pacientes, así como la posibilidad de aerosolización de *M. chimaera* desde dichas unidades al campo quirúrgico¹.

La similitud de las cepas de diferentes países³ y de las muestras ambientales del lugar de producción de las unidades, ha indicado una contaminación en fábrica de las UCF Stöckert 3T, fabricado por LivaNova PLC (anteriormente Sorin Group Deutschland GmbH)⁴. Sin embargo, la contaminación "in situ" de las UCF en los hospitales no puede ser excluida.

Este brote mundial de infección por *M. chimaera* es inusual desde muchas perspectivas, relacionadas con la baja virulencia histórica del microorganismo, la aparición de casos en todos los países y la posible contaminación de fábrica de las unidades de calor-frío implicadas en el brote, quedando aun múltiples dudas por contestar sobre dicho brote⁵.

Objetivos

Describimos un brote de endocarditis infecciosa (EI) por *M. chimaera* en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y detectado en el Hospital de Barcelona.

Métodos

Se realizó el estudio molecular de los pacientes, de las muestras ambientales y de la unidad calor-frío Stöckert 3T, usada en la circulación extracorpórea de estos pacientes, mediante RAPD-RFLP con la IS986 y ERIC PCR.

Resultados

Dos pacientes fueron diagnosticados de EI por *M. chimaera*. Ambos pacientes habían sido sometidos a cirugía cardiaca en el Hospital de Barcelona en un intervalo de 4 años.

El primer paciente ingresó en Parc Taulí y posteriormente en el Hospital Vall d'Hebron en el año 2011. Este paciente ingresó con fiebre y síndrome constitucional, siendo diagnosticado de un síndrome hemofagocítico asociado a EI sobre válvula protésica aórtica por *M. chimaera*. El paciente desarrolló además y en relación con el proceso infeccioso, una embolia arterial, un accidente isquémico cerebrovascular y una posterior reaparición de la infección sobre marcapasos 6 años después, con importantes dificultades de manejo médico y quirúrgico durante el tratamiento, además de múltiples complicaciones y toxicidad farmacológica.

El segundo paciente fue diagnosticado en el Hospital de Barcelona en año el 2015. Este paciente ingresó con fiebre y clínica bacteriémica. Se objetivó una EI sobre válvula nativa mitral y protésica aórtica por *M. chimaera* con una hepatitis granulomatosa asociada e importante pancitopenia. Tras múltiples

efectos secundarios y complicaciones derivados de la medicación tuberculostática y la infección, el paciente acabó falleciendo a los 5 meses del diagnóstico inicial.

El estudio molecular identificó las muestras microbiológicas de ambos pacientes, así como las muestras ambientales del agua de las unidades calor-frío y del grifo de agua de un lavadero de fuera del quirófano, como la misma cepa de *M. chimaera*.

Conclusiones

Nuestros datos ponen de manifiesto la aparición en España de casos nuevos de infección por *M. chimaera*, un país que hasta la fecha no había publicado casos dentro de este brote internacional.

Ambos casos demuestran la complejidad en el diagnóstico, manejo y complicaciones que presentan estos pacientes, además de la elevada morbi-mortalidad de la patología.

Los resultados plantean la posibilidad de que exista un riesgo añadido de contaminación ambiental "in situ", además del riesgo de infección primario en fábrica.

Será necesario comparar estas cepas con el brote internacional para asumir la contaminación originaria en el lugar de producción.

Es importante una mayor conciencia de los médicos por esta infección para un diagnóstico adecuado precoz y es necesario seguir exhaustivamente las recomendaciones de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) para la desinfección y controles de las HCU (con requisitos específicos en HCU compradas antes de sept/2014).

Bibliografía

1. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, *et al.* Prolonged Outbreak of *Mycobacterium chimaera* Infection After Open-Chest Heart Surgery. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):67-75.2.
2. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, *et al.* Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 4):1277-85.
3. Williamson D, Howden B, Stinear T. *Mycobacterium chimaera* Spread from Heating and Cooling Units in Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(6):600-2
4. Van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, Hasse B, *et al.* Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1033-41.
5. Schreiber PW, Sax H. *Mycobacterium chimaera* infections associated with heater-cooler units in cardiac surgery. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(4):388-94.

MESA: TB en poblaciones vulnerables

Moderadores: **José T. Quiñonero.** *Uociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Madrid.*

Josep Franch. *CAP Raval Sud. Barcelona.*

Prevalencia y factores predictores de infección tuberculosa latente en un centro penitenciario tipo español

Maite E. López de Goicoechea

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Correspondencia:

Maite E. López de Goicoechea

E-mail: mlopeza3@gmail.com

Introducción

En Instituciones Penitenciarias (IIPP) la tuberculosis (TB) es uno de los problemas de salud pública más relevantes por su mayor incidencia respecto a la población general^{1,2}, y por la vulnerabilidad de la población penitenciaria. En este sentido, desde el año 1991 IIPP trabaja con programas para la prevención y control de la TB que han conseguido mermar la incidencia de casos de esta enfermedad en la población penitenciaria de nuestro país. Dichos programas se centran en el diagnóstico precoz y el tratamiento directamente observado de los casos de TB incidentes, el estudio de contactos, y la detección y priorización de tratamiento de casos de infección tuberculosa latente (ITL) en función de sus factores de riesgo³. La latencia es uno de los principales obstáculos para erradicar la TB, dado que la mayoría de los casos de TB activa se deben a reactivaciones de bacilos latentes, que suceden con mayor frecuencia en personas con factores de riesgo asociados⁴.

El presente estudio pretende por un lado estimar la prevalencia de ITL en un centro penitenciario tipo, prototipo de centro penitenciario construido en España en los últimos 25 años, con una estructura urbana modular y con capacidad para albergar en torno a 1000 internos; por otro lado, analizar el comportamiento de las principales variables sociodemográficas y clínicas tradicionalmente asociadas a la ITL, así como de otras presentes en la población penitenciaria como el padecimiento de enfermedad mental grave, la toma crónica de medicación psicotrópica o la inclusión en programas de deshabituación con metadona que

todavía no han sido analizadas en dicho medio. Por último, se ha estimado la proporción de individuos con ITL que han completado o están recibiendo tratamiento quimioproláctico en el momento del estudio.

Material y método

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo transversal incluyendo a los internos registrados en el Centro Penitenciario Madrid VI a 16/07/2016. Criterios de exclusión: antecedente de enfermedad tuberculosa; no disponer de prueba de tuberculina (PT) actualizada conforme al Programa de Prevención y Control de Tuberculosis en el Medio Penitenciario. La recogida de las variables se ha efectuado desde los programas SANIT, SIP y mediante revisión de los historiales clínicos de los internos. Análisis estadístico: descripción de la población participante; comparación de la frecuencia de distribución de las variables predictoras en los grupos ITL presente o ausente, calculando el valor p mediante los tests J^2 y U de Mann-Whitney; determinación de la magnitud de la asociación entre las distintas variables predictoras y la presencia de ITL mediante análisis bivariante y multivariante de regresión logística.

Resultados

En el estudio han sido incluidos un total de 936 individuos, con una mediana de edad de 38 años (RIQ 31-47), de entre los cuales 97,4% son hombres. La mayoría de los internos son de

Tabla 1. Factores asociados con la presencia de ITL: análisis bivariante y multivariante.

Variable	OR cruda	IC (95%)	OR ajustada	IC (95%)
Género				
Mujer	1		1	
Hombre	3,72	(1,46-9,46)	3,12	(1,19-8,16)
Grupos de edad				
<31 años	1		1	
31-38 años	1,34	(0,93-1,93)	1,28	(0,87-1,88)
38-47 años	2,13	(1,49-3,04)	2,08	(1,41-3,05)
>47 años	3,93	(2,67-5,80)	3,90	(2,56-5,93)
Nacionalidad				
Española – países renta alta	1		1	
Latinoamérica	0,82	(0,58-1,16)	1,35	(0,91-1,99)
Magreb y África subsahariana	1,55	(0,95-2,53)	2,69	(1,59-4,55)
Europa Este y Oriente	1,44	(0,87-2,41)	2,13	(1,24-3,69)
Tabaquismo				
No	1		1	
Sí	1,16	(0,86-1,56)	1,09	(0,77-1,54)
Tratamiento metadona				
No	1		1	
Sí	1,92	(1,28-2,86)	1,34	(0,83-2,17)
Tratamiento psicotrópico crónico				
No	1		1	
Sí	1,40	(1,08-1,82)	1,15	(0,84-1,59)
Infección VIH				
No	1		1	
Sí	1,24	(0,70-2,19)	0,52	(0,27-1,02)
Infección activa o resuelta VHC				
No	1		1	
Sí	2,62	(1,80-3,81)	1,96	(1,22-3,16)
Enfermedad mental grave				
No	1		1	
Sí	1,11	(0,59-2,08)	0,87	(0,44-1,73)

IC(95%): intervalo de confianza; OR: odds ratio.

origen español (64%), frente a un 36% de 57 nacionalidades extranjeras. El 75,4% de los pacientes tienen antecedente de tabaquismo, 44,1% reciben medicación psicotrópica crónica, y 13,4% han mantenido en algún momento tratamiento de deshabituación con metadona. La prevalencia de infección por VIH es de 5,6%, 17,4% cuentan con antecedente de infección por VHC activa o resuelta, y 4,5% tienen diagnóstico de trastorno mental grave. En la población estudiada 511 internos cuentan con una PT positiva, lo que equivale a una prevalencia de ITL de 54,6%, de los cuales 155 (30,3%) han completado o están recibiendo tratamiento quimioproláctico en el momento del estudio, frente a un 69,7% que no.

La Tabla 1 detalla los resultados de los análisis bivariante y multivariante practicados, donde se muestra que existe una

mayor probabilidad de padecer ITL entre los hombres [OR 3,12 (IC95% 1,19-8,16)], y en individuos mayores de 38 años: OR 2,08 (IC95% 1,41-3,05) para el grupo de 39-47 años respecto a los menores de 31 años, y OR 3,90 (IC95% 2,56-5,93) en aquellos mayores de 47 años respecto al mismo grupo de referencia. La proveniencia de Europa del Este u Oriente se asocia con una probabilidad más de 2 veces mayor de padecer ITL respecto al origen español o de países de renta alta [OR 2,13 (IC95% 1,24-3,69)]. Esta probabilidad es aún mayor si el origen es africano [OR 2,69 (IC95% 1,59-4,55)]. Por último, la infección por VHC bien sea activa o resuelta, también se ha asociado a un mayor riesgo de ITL [OR 1,96 (IC95% 1,22-3,16)]. El análisis multivariante no ha demostrado asociación entre el resto de variables analizadas y el padecimiento de ITL.

Discusión

La prevalencia de ITL en la población penitenciaria española actual es elevada. Los resultados refuerzan la importancia de su cribado en el medio penitenciario, especialmente en aquellos grupos de mayor riesgo, así como la necesidad de un mayor esfuerzo en la indicación y cumplimentación del tratamiento quimioproláctico.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, 2016.
2. Kamarulzaman A, Reid SE, Schwitters A, Wiessing L, El-Bassel N, Dolan K, et al. Prevention of transmission of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and tuberculosis in prisoners. *Lancet*. 2016 Jul 14.
3. Secretaría General de Instituciones Penitenciarias. Coordinación de Sanidad Penitenciaria. Programa de Prevención y Control de Tuberculosis en el Medio Penitenciario 3ª edición. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/publicaciones/Programa_de_Prevencixn_y_Control_de_la_Tuberculosis.pdf, 2011.
4. Gómez Rodríguez F, Bernal Bermúdez J, García Egido A. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Medicina Clínica*. 2001;117(3):111-4.

TB y diabetes mellitus, distribución en Europa. Estudio TBNet

Neus Altet en representación del Grupo de Trabajo sobre TB y Diabetes Mellitus del "Tuberculosis Network European Trial Group"

Unidd Clínica de Tratamiento Directamente Observado de la Tuberculosis "Servicios Clínicos", Barcelona.

Correspondencia:

Neus Altet

E-mail: mneusagomez@gmail.com

Introduction

Mayor susceptibilidad a las infecciones es una de las complicaciones asociadas a la Diabetes (DM), que se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la TB y que juntamente con la coinfección HIV, el consumo de tabaco y la EPOC han sido consideradas como epidemias asociadas y en creciente desarrollo¹⁻³.

En el año 2013 desde el grupo europeo TBNET se puso en marcha el estudio "TB-DM EuroSurvey: Sociodemographic, clinical characteristics and HIV coinfection of patients with Tuberculosis and Diabetes in Europe" (TBnet Study #53) cuyos resultados finales se han analizado recientemente.

El estudio ha sido coordinado por el Prof. Enrico Girardi (Department of Epidemiology- Natl. Inst. Infectious Disease "L. Spallanzani", Roma (Italia).

Procedimiento del estudio

Casos de TB identificados mediante historias clínicas y diagnóstico de laboratorio, pacientes mayores de 18 años.

Casos de DM:

- diagnosticados previamente de DM tipo 1 o tipo 2 al diagnóstico de TB, o
- pacientes diagnosticados con DM tipo 1 o tipo2 en el momento del diagnóstico de TB: a) mediante dos test rápidos de nivel de glucosa, o b) un test de tolerancia a la glucosa >200 mg/dl, o c) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o una crisis hiperglicémica en una muestra de plasma con un nivel >200 mg/dL durante el tratamiento de TB, y d) un resultado de HBA1c >6,6 o un nivel de glucosa >126 durante el tratamiento de su TB.

Resultados

Se han incluido 3.974 casos de TB procedentes de 13 Centros de Referencia de Francia (París), Alemania (Borstel), Grecia (Thessaloniki), Italia (Roma y Génova), Noruega (Oslo), Rusia (Volgograd), Slovakia (Visne Hagy), España (Barcelona, Madrid y

Tabla 1. Prevalencia y algunas características de la DM en los casos incluidos en el estudio según el país participante.

Centro	TB	DM(%)	Hombres (%)	Edad (media)	Inmigrantes (%)
Alemania	163	9,2	65,0	44	66,9
Grecia	68	4,4	73,5	43	39,7
Italia (Génova)	79	10,1	74,7	38	69,6
Italia (Roma)	971	6,6	65,3	36	74,6
Noruega	780	1,5	--	--	--
Rusia	374	12,0	77,4	40	0,0
Slovakia	101	9,9	79,2	49	0,0
España (Barcelona)	198	12,1	81,8	37	72,7
España (Pontevedra)	394	6,6	61,7	46	5,6
España (Madrid)	253	4,7	64,0	42	32,4
Ucrania	139	38,1	67,6	42	0,0
Reino Unido	338	36,1	65,7	36	84,3
Francia	116	7,8	78,4	45	76,7

Pontevedra), Reino Unido (Londres) y Ucrania (Vinnitsia). Se han incluido un total de 1300 controles (Tabla 1).

La prevalencia de DM osciló entre el 1,5% en Noruega y el 38,1% en Ucrania.

Factores demográficos y características clínicas:

- Asociados significativamente a la DM-1:
 - Edad (mediana): aumento por cada 10 años incrementados 1,6 (1,5-1,8) ($p < 0,001$).
 - Inmigrantes con prevalencia de DM en su país: a) $< 9\%$: $\text{OR} = 1,8$ (1,2-2,9), $p < 0,007$, y b) $> 9\%$: $\text{OR} = 2,1$ (1,1-3,7), $p < 0,016$.
 - Otras comorbilidades asociadas: $\text{OR} = 1,6$ (1,1-2,3), $p < 0,015$.
- Asociadas significativamente a la DM y TB pulmonar solo:
 - Presencia de lesiones cavitadas: $\text{OR} = 1,6$ (1,1-2,3); $p < 0,019$.
- Asociadas significativamente a la coinfección HIV y TB pulmonar solo:
 - Presencia de lesiones cavitadas: $\text{OR} = 4,4$ (1,1-18,0), $p < 0,05$.
 - Sudores nocturnos: $\text{OR} = 6,6$ (1,5-28,2), $p < 0,05$.

Conclusiones

- No se han hallado diferencias significativas en la prevalencia de la asociación DM-TB entre los países participantes en el estudio.
- La Inmigración está asociada significativamente con la DM.
- Un posible efecto sobre la inmigración per se en el aumento de DM.
- El impacto sobre la presentación clínica fue similar en toda la población del estudio y en los pacientes con coinfección HIV.

Bibliografía

1. Moreno-Martinez A, Casals M, Orcau A, Gorrindo P, Masdeu E, Caylá JÁ and the TB Diabetes Working Group of the Barcelona TB Investigation Unit. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19/12:1507-12.
2. Lönnroth K. Colliding epidemics require collaborating programmes. *The Lancet*. 2015;3:306-7.
3. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumia A, Bateman ED, Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking HIV and COPD. *Eur Resp J*. 2010;35(1):27-33.

Revisión de las publicaciones en poblaciones vulnerables

Teresa Rodrigo

Respira. Fundación Española del Pulmón. Logroño.

Correspondencia:

Teresa Rodrigo

E-mail: trodrigo@aspb.cat

Introduction

Según el Informe Global sobre Tuberculosis 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, en 2015 se declararon a dicha Organización 6,1 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB) de los cuales aproximadamente 1,4 millones fallecieron (de ellos 0,4 millones coinfectados por el VIH); más que el número de muertes causadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): 1,2 millones². Y todo ello, datos de una enfermedad curable que debía ser erradicada como causa de muerte.

Esta situación, además, se ha visto complicada por los 580.000 casos estimados de TB multidrogorresistente (MDR-TB)¹ y por el incremento de las consideradas poblaciones vulnerables.

Según la OMS se consideran como “*poblaciones vulnerables*”³ aquellas cuyas condiciones socioeconómicas o modo de vida hacen difícil reconocer los síntomas de TB, no tener acceso a la Seguridad Social, no cumplir con el tratamiento autoadministrado o no asistir a las citas médicas regulares, incluyendo algunos autores aquellas personas con alta probabilidad de enfermar.

Para el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (el *ecdc* en sus siglas en inglés)⁴ estos determinantes están relacionados con factores físicos como: pobres condiciones de alojamiento y/o vida o la indigencia; falta de acceso a la asistencia médica, alto coste de la misma, o discriminación por parte de los trabajadores de la salud; abuso de drogas y/o alcohol; VIH u otras comorbilidades inmunodepresoras; acontecimientos como el encarcelamiento o la exclusión como consecuencia de la inmigración voluntaria o forzada.

Según la *Stop TB Strategy* para la prevención y el control de la TB, los pilares de la misma deben basarse en los siguientes puntos⁵:

- Diagnóstico precoz de la TB incluyendo pruebas de sensibilidad y estudio de contactos y de grupos de riesgo elevado.
- Tratamiento de todos los casos, incluyendo la TB resistente y apoyo al paciente para cumplirlo.
- Actividades colaborativas para TB/VIH y gestión de comorbilidades.

- Tratamiento preventivo de personas de alto riesgo.

En base a lo anteriormente descrito, parecía importante llevar a cabo una puesta al día de las publicaciones científicas relacionadas con el tema que nos ocupa.

Método

Se consideró como poblaciones vulnerables más frecuentes: pacientes con VIH, usuarios de drogas, población de prisiones, indigentes, inmigrantes, y pacientes con comorbilidades inmunodepresoras.

Con las palabras clave: VIH, usuarios de drogas, prisiones, indigentes, inmigrantes, inmunodeprimidos, retraso diagnóstico, test de sensibilidad, contactos, población de riesgo, cumplimiento del tratamiento, TDO e infección tuberculosa latente, se llevó a cabo una revisión bibliográfica, en los principales buscadores médicos internacionales de las publicaciones científicas realizadas durante los años 2016-2017 sobre los temas relacionados con las palabras claves referidas.

Bibliografía

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. WHO Library. ISBN 978 92 4 156539 4. Geneva, 2016. Disponible en: <http://big.assets.huffingtonpost.com/WHOGlobalTBReport.pdf>
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2015. WHO Library. ISBN 978 924 1565059. Geneva, 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1.
3. World Health Organization. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. Geneva, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707_eng.pdf?ua=1.
4. ECDC. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. ISBN 978-92-9193-843-8. Stockholm, 2016. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf>
5. WHO. The End TB Strategy. Geneva, 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Presentación: Joan Ruiz-Manzano. *Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.*

La TB en prisiones (1904-2017): a propósito del cierre de La Modelo

Andrés Marco

Enfermedades Infecciosas. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Correspondencia:

Andrés Marco

E-mail: amarco@aspb.cat

La Fundación de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona me ha invitado a disertar sobre la "Tuberculosis y las Prisiones", a propósito del cierre de la histórica prisión Modelo de Barcelona ocurrido este mismo año. Como consta en el título, "la Modelo" comenzó efectivamente su andadura oficial en 1904, pero la primera piedra de lo que sería la prisión fue colocada el 3 de junio de 1888. El impulsor del proyecto, fue Pere Armengol i Cornet, abogado y magistrado, que regeneró la situación penitenciaria catalana y murió el 1 de abril de 1896, ocho años antes de que se inaugurara la prisión. La "Modelo" se construyó con el objeto de tener un uso de prisión preventiva y penitenciaria, pero también de correccional y de depósito municipal para presos transeúntes, para mendigos y para condenados a detención. El presupuesto para su construcción fue de tres millones y medio de pesetas, que pagaron a partes iguales el Ayuntamiento y la Diputación Provincial¹. Como relata Rosario Fontova¹, el proyecto inicial proponía un total de 1.000 celdas, 800 de prisión preventiva, 40 de enfermería, 138 para penitenciaria y 12 para presos políticos, aunque en 1940, tras finalizar la Guerra Civil, la prisión albergó a más de 13.000 personas. La enfermería contaba con celdas para el 5% de la población reclusa, con galería celular para que el preso pudiera tomar el sol, con farmacia y con sala para enfermeros en cada uno de los 3 pisos. En el otro lado se situaban la sala de cadáveres, la sala de autopsia, los lavaderos y los baños para reclusos, prescritos por el médico. En aquella primera enfermería, había 39 celdas para enfermos, 6 de ellas para aislamiento en caso de enfermedades contagiosas.

Conviene recordar que a principios del siglo XX, cuando la Modelo comenzó su andadura, España tenía 18.600.000 habitantes, la natalidad era pujante (34,97 por 1000), la mortalidad infantil elevada (185,9 por cada 1000 nacidos vivos), el grado de feminización alto (del 105,2% debido a las guerras), la senectud

escasa (los mayores de 65 años representaban sólo el 5,2% de la población) y la mortalidad global muy elevada (aproximadamente, 500.000 defunciones anuales, o sea 26,88 muertes por cada 1000 habitantes)².

En cuanto a la tuberculosis (TB), ésta había alcanzado en España su máxima incidencia entre los años 1780-1880, relacionándose este incremento con el desplazamiento masivo de campesinos a las ciudades en busca de trabajo en las fábricas. En España, a comienzos del siglo XX, las estadísticas oficiales cifraban en 30.000 los fallecidos anuales por TB, aunque diversos autores reconociendo los errores de registro elevan la mortalidad a 50 000 e incluso a 75 000. La incidencia de casos de TB en 1908 era de 185 casos por 100.000 habitantes, cifra inferior a las de Francia y Noruega (con 210/100.000) o de Austria, que tenía la mayor incidencia con 304/100 000 habitantes. Alemania e Inglaterra tenían una incidencia algo menor que España con cifras de 170/100 000³. En aquella época la TB era más que una enfermedad una cuestión social, unida a menudo a la miseria, a la aglomeración, al hacinamiento, al alcoholismo y, a la falta de higiene, de luz y de sol³. Por consiguiente, su incidencia en un colectivo como el penitenciario era enormemente alta y continúa siendo muy alta en gran número de países más de cien años después. Globalmente la incidencia de TB en los presos se estima que es de 5 a 50 veces más elevada que en los no presos y las prisiones aún son en muchos países reservorios de TB, representando hasta el 25% de la carga de morbilidad de TB del país y favoreciendo, en algunos casos, la diseminación de formas multirresistentes, que en algunos entornos representan hasta el 24% de los casos declarados⁴. A pesar de lo anterior, las prisiones si son bien utilizadas y se coordinan con el resto de recursos sanitarios, pueden tener un rol notable en el control de la TB: 1. porque son observatorios epidemiológicos básicos;

2. Porque permiten el contacto con personas con alto riesgo de infección y acceder a grupos a veces alejados de los dispositivos sanitarios comunitarios; y 3) porque permiten estudiar a posibles afectados y garantizar el tratamiento, evitando tanto daños individuales (morbimortalidad) como comunitarios (transmisión de la infección). En cualquier país, pero sobre todo en aquellos en los que la incidencia de TB en presos es alta, no es posible el control de la TB sin la participación activa de los servicios de salud penitenciarios, coordinados con otros dispositivos clínicos y con los servicios de salud pública. Esa fue la creencia y el reto del Dr. Joan Caylà hace 30 años, a quien quiero agradecer su determinación de entonces, y su perseverancia, desde estas páginas. Gracias a ello, hoy podemos afirmar que con programas específicos la TB en las prisiones puede controlarse y deshacer el binomio TB-Prisión, como se ha observado en Barcelona en los últimos 30 años⁵, a pesar de la influencia en la incidencia de TB en este periodo: a) de los usuarios de drogas intravenosas (UDI), sobre todo durante 1980-2000; b) de los infectados por

VIH, especialmente durante 1985-2000; y c) de los inmigrantes, a partir del 2000.

Bibliografía

1. Rosario Fontova. La Model de Barcelona. Històries de la presó. Barcelona: Departament de Justícia de la Generalitat de Catalunya, 2010.
2. Navarro R, Conde V, Herce P, de Llano J, Gelardo MD. Análisis de la Sanidad Española a lo largo del Siglo XX. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-3c0cfd4ca3>. Acceso 16 de octubre de 2017.
3. Lobo CA. Aspectos sociales de la tuberculosis en el siglo XX. Disponible en: http://www.neumosurenfermeria.org/AAA/cadiz/paginas_secundarias/TEXTOS/aspectos_sociales_de_la_tubercul.htm. Acceso: 16 de octubre de 2017.
4. OMS. Tuberculosis en las cárceles. Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/prisons/prisons-facts/es/>. Acceso: 16 de octubre de 2017.
5. Rodrigo T, Caylà JA, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM, Guwerrero RM, et al. Effectiveness of tuberculosis control programmes in prisons, Barcelona 1987-2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6: 1091-7.

XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Organizado por



Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona
TB Investiation Unit of Barcelona

Entidades colaboradoras

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona

+B Agència
de Salut Pública

 Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya



ciberesp
Centre de Investigació Biomèdica en Fisiologia
Epidemiologia y Salud Pública



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

Entidades patrocinadoras



**Cepheid.**
A better way.



 **SANDOZ**
a Novartis company


MANREMYC