

enfermedades emergentes

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

VOLUMEN 22 NÚMERO 3 / 2023 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

Coupling genomic epidemiology to a refined contact tracing in tuberculosis: Now or Never

Miguel Martínez Lirola, Darío García de Viedma

Revisión

La emergencia de las fiebres hemorrágicas en Europa: a propósito del último brote de fiebre de Marburg

Xavier Vallès

Casos clínicos

Eritrodermia de origen desconocido como causa de un brote intrahospitalario de escabiosis. Descripción de un caso

Valeria Alfaro-Fierro, Francisco González Coloma, Javier Arellano

Ila Zaion, salvado de las aguas y de la tuberculosis: las vivencias de un migrante subsahariano para llegar a Europa y para curarse de la tuberculosis

Jesús Edison Ospina Valencia, Ila Balde (Ila Zaion)

XXVII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

Resúmenes de Ponencias

MESA: VIH y TB

MESA: Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR

MESA: Estrategias para mejorar el control de la TB

MESA: Estudios en curso o finalizados

MESA: Estudio de contactos I

MESA: Estudio de contactos II

MESA: Microbiología

MESA: Aspectos sociales

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

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

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmaes 209. 3º 2ª
Tel: 932 15 90 34
Fax: 934 87 40 64
08006 Barcelona

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*

Luis Anibarro. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José Antonio Caminero. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Badalona*

Jordi Casabona. *Badalona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Silvia de San José. *L'Hospitalet de Llobregat*

Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Josep Maria Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Lleida*

Jordi Gómez i Prat. *Barcelona*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*

Constanza Jacques. *Barcelona*

Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*

Daniel López-Codina. *Castelldefels*

Joaquín López-Contreras. *Barcelona*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*

Yolanda Meije. *Barcelona*

Josep Maria Miró. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

Antoni Noguera. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasència. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *L'Hospitalet de Llobregat*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Cristina Prat. *Utrecht (Holanda)*

Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*

Clara Prats. *Castelldefels*

Federico Pulido. *Madrid*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*

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

Antoni Soriano. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*

Lluís Valerio. *Barcelona*

Martí Vall. *Badalona*

Xavier Vallès. *Badalona*

SUMARIO

Editorial

- Coupling genomic epidemiology to a refined contact tracing in tuberculosis: Now or Never**
Acoplar la epidemiología genómica a un estudio de contactos refinado en tuberculosis: ahora o nunca
Miguel Martínez Lirola, Darío García de Viedma..... 161

Revisión

- La emergencia de las fiebres hemorrágicas en Europa: a propósito del último brote de fiebre de Marburg**
The emergence of hemorrhagic fevers in Europe: on the latest outbreak of Marburg fever
Xavier Vallès..... 164

Casos clínicos

- Eritrodermia de origen desconocido como causa de un brote intrahospitalario de escabiosis.**
Descripción de un caso
Erithroderma of unknown origin as the cause of a health care associated scabies outbreak.
A clinical case report
Valeria Alfaro-Fierro, Francisco González Coloma, Javier Arellano 171

- Ila Zaion, salvado de las aguas y de la tuberculosis: las vivencias de un migrante subsahariano para llegar a Europa y para curarse de la tuberculosis**
Erithroderma of unknown origin as the cause of a health care associated scabies outbreak.
A clinical case report
Jesús Edison Ospina Valencia, Ila Balde (Ila Zaion) 176

XXVII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

- Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations** 180
- PROGRAMA** 181

MESA: VIH y TB

- Modern antiretroviral therapy and tuberculosis**
Nathalie De Castro 183
- Tuberculosis and HIV: Focus on Eastern Europe**
Christian Kraef..... 184
- Evaluation of the Effect on Quantiferon kinetics of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals: WHIP3TB study**
Dinis Nguenha..... 186
- Mycobacterium avium y VIH. Actualización en personas con VIH**
María Velasco Arribas 187

MESA: Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR

- Shortening the duration of treatment for drug-susceptible pulmonary TB**
Susan Dorman..... 189
- Avances en tuberculosis multiresistente**
Adrián Sánchez-Montalvá 190
- Tratamiento corto de la tuberculosis no grave en niños. Revisión de la literatura y descripción de nuestra experiencia**
Antoni Noguera-Julian 192

Documento de consenso TBnet sobre las implicaciones clínicas del uso de pruebas moleculares para detectar el perfil de *M.tuberculosis* de resistencias a fármacos

José Domínguez on behalf of TBnet and RESIST-TB..... 193

MESA: Estrategias para mejorar el control de la TB

Efectividad de un centro de referencia para el tratamiento de poblaciones vulnerables con tuberculosis en Cataluña

Mario Bravo Masferrer, Joan Pau Millet, Hernán Vargas, Thaïs Balsera, Xavier Casas 195

Target drug monitoring in the treatment of tuberculosis

Samiksha Ghimire 197

The Future of Tuberculosis Control and Global Health

Tom Frieden 199

MESA: Estudios en curso o finalizados

Extracellular vesicles in tuberculosis: new tools to diagnose the disease

Rafael C. Prados-Rosales 202

Resultados cohorte prospectiva STAGE TB

Arantxa Romero-Tamarit, Xavier Vallès, María Munar-García, Juan Espinosa-Pereiro, Núria Saborit, M^a Teresa Tortola, Zoran Stojanovic, Sílvia Roure, Adrián Antuori, Pere-Joan Cardona, Antoni Soriano-Arandes, Andrea Martín, María Espiau, Maria Luiza De Souza-Galvão, M^a Ángeles Jiménez, Antoni Noguera-Julian, Israel Molina, Xavier Casas, Marisol Domínguez-Álvarez, Neus Jové, Nino Gogichadze, Kaori L Fonseca, Lilibeth Arias, Joan-Pau Millet, Adrián Sánchez-Montalvá, Cristina Vilaplana 207

La situación actual de la infección tuberculosa latente en las prisiones de Cataluña

Neus Solé Zapata 208

MESA: Estudio de contactos I

Papel del médico. Descripción de un caso complicado. El ECC en la práctica diaria

M. Luiza de Souza Galvão 210

Papel de enfermería en el estudio de contactos en la unidad clínica de tuberculosis

María de los Desamparados Grijota Camino, María José Luque Rodríguez, Sandra Pérez Recio, Nuria Sabé, Miguel Santin 212

Enfermera de salud pública: prevención y control de la tuberculosis en la comunidad

Pere Simón, Raquel Prieto, Isabel Marcos, Raquel Rodríguez, Miriam Ros, Eva Masdeu, Carmen Serrano, Joan Pau Millet... 215

El EECC del proyecto integrado de investigación en tuberculosis SEPAR

José Antonio Gullón Blanco 218

Recomendaciones para el cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en Cataluña

Sandra Pequeño 219

MESA: Estudio de contactos II

**¿Qué se espera en el estudio convencional de contactos de los estudios de genómica?
[Qu'y a-t-il derrière les coulisses ?]**

Juan B. Bellido-Blasco, Mariana G. López, Aurora Blasco-Mollá, Juan Carlos Gascó-Laborda, Sergio P. Viciado-Mata, Oscar Pérez-Olaso, Gabriela D. Deaconescu, Iñaki Comas 220

Contribución de la secuenciación masiva en la investigación de brotes de tuberculosis animal

Bernat Pérez de Val, Carles Riera, Albert Sanz, Jose Luís Sáez, Enric Vidal 222

Brote de tuberculosis en una escuela de primaria de Barcelona

Raquel Prieto García, Joan Pau Millet, Claudia Broto, Elisa Lara, María Espiau, Antoni Soriano-Arandes, Malú de Souza, M^a Angeles Jiménez, Cristina Domingo, Pere Simón, Cristina Rius 224

TB-SEQ: una nueva estrategia de epidemiología genómica para complementar el estudio de contactos de la tuberculosis en Cataluña

Verónica Saludes, Elisabet Sicart-Torres, Sandra Pequeño, Mariana G López, Antoni E Bordoy, Pilar Ciruela, Laia Soler, Miquel Alsedà, Adrián Antuori, Mar Bosch, Sara González-Gómez, Sandra Esteban-Cucó, Palmira Cano, Eva Vicente, Laura Clotet, Griselda Tudó, Laura Curto, Julià González, Núria Follia, M^a Teresa Tórtola, Joan-Pau Millet, Tamara Soler, Àngels Tarrés, María D. Guerrero, Glòria Ferrús, Iván Prats, Jacobo Mendioroz, Fernando Alcaide, Lucía Fernández, Eva Cuchí, Montserrat Garrigó, Paula Costa, Antonio Casabella, Ángeles Pulido, Ester Picó-Plana, Joan López, Gloria Trujillo, Nuria Torrellas, Xavier Casas, Pere-Joan Cardona, Iñaki Comas, Elisa Martró en nombre del Grupo de Estudio TB-SEQ 226

Genómica rápida y epidemiología refinada: un tándem sinérgico

Darío García de Viedma 230

MESA: Microbiología

Actividad de combinaciones de antibióticos y agentes antibiofilm frente a *M. avium complex*

Julià Gonzalez Martin y grupo de investigación en micobacterias de H. Clínic de Barcelona..... 232

Evaluación del Xpert MTB/Rif ultra en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

M. Teresa Tórtola 237

Aplicaciones de la secuenciación del genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis* para la predicción de resistencias a antibióticos en muestras de Mozambique

Carla Mariner-Llicer, Belén Saavedra Cervera, Edson Mambuque, Neide Gomes, Shilzia Munguambe, Luis Villamayor, Irving Cancino-Muñoz, Manuela Torres-Puente, Dinis Nguenha, Durval Respeito, Gustavo Tembe, Mariana G. López, Iñaki Comas, Alberto L. García-Basteiro 239

Microbiological aspects and biomarkers for TB cure

Juan Espinosa..... 241

MESA: Aspectos sociales

Ila Zaion, salvado de las aguas y de la tuberculosis: las vivencias de un migrante subsahariano para llegar a Europa y para curarse de la tuberculosis

Jesús Edison Ospina Valencia, Ila Balde (Ila Zaion)..... 243

Diagnóstico precoz de la TB en inmigrantes en la atención primaria

Nuria Gispert-Saüch Puigdevall, Carme Saperas Pérez 243

Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente en el área urbana de Bilbao. Informe brote: RENAVE 482201/ CNM PV001_20190732

Sarai Quirós, Laura Herrera..... 245

Normas de publicación 251

Coupling genomic epidemiology to a refined contact tracing in tuberculosis: Now or Never

Acoplar la epidemiología genómica a un estudio de contactos refinado en tuberculosis: ahora o nunca

Miguel Martínez Lirola¹, Darío García de Viedma^{2,3,4}

¹Unidad de Gestión de Laboratorios, UGMI, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, Spain. ²Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Surveillance of tuberculosis (TB) transmission, specially in large cities, is undoubtedly a challenge. Molecular epidemiology studies carried out in different populations of this type¹⁻⁵ identify very complex transmission patterns, not exclusively linked to the most obvious transmission environments (households, workplaces) and with cross-involvement of autochthonous and migrant cases, given the growing presence of the latter in the population of different megacities, who come in search of better opportunities, theoretically, for life.

The epidemiological difficulty of tracing the routes of TB transmission is also the consequence of the particular idiosyncrasy of this disease, in which the spectrum and clinical course develop in a range of manifestations spanning long periods, even years, between exposure and disease. This makes it extremely difficult to identify the source of infection by means of conventional, epidemiological strategies (conventional contact tracing CCT) based on the search for disease in the patient's living environment, which inevitably only provides a "partial picture" of the prolonged and complex phenomenon of transmission of this disease.

The aforementioned difficulty in accurately tracing the dynamics of TB transmission in socio-epidemiologically complex populations makes it necessary to continuously optimise the way in which we approach epidemiological surveillance. Molecular/genomic epidemiology on a population-based/universal and systematic basis over time has helped to advance our unders-

tanding of the particular complexity of TB transmission^{1,6}. It has allowed to improve CCT by interrogating not only the patients but the *M. tuberculosis* strains involved (enhanced CT [ECT]). However, the ECT improvements achieved through the integration of molecular/genomic are still insufficient.

In this regard, improvement efforts must be symmetrical in the two axes on which any control programme aiming at optimisation must rest: i) the accurate and rapid identification of transmission clusters derived from strain characterisation and ii) the refined investigation of the epidemiological links between cases grouped in these clusters.

Progress in increasing laboratory discrimination between *M. tuberculosis* strains in order to define clusters with maximum precision is useless if it is not accompanied by an equivalent effort to improve the information we obtain from TB cases and their contacts to understand where and how TB transmission occurs. *Vice versa*, it is not possible to improve case and contact investigation if we don't exploit the undoubted guidance that comes from studying the association between cases in clusters.

The implementation of genomic epidemiology strategies in clinical practice, as an innovative tool for TB transmission control, requires the involvement of all those involved in diagnosis, patient care, and transmission control; to which must be added a genomic analysis node capable of providing the team with information in a format that is easily interpretable and anticipated at the time of diagnosis, to allow intervention. This complexity of

coordination is perhaps the reason why its implementation has not yet become widespread.

Almeria is a key node in our territory in terms of the continuous implementation, over more than two decades, of analytical and strategic advances, parallel in both axes, laboratory and CCT. Throughout this time of joint work between microbiologists, clinicians and epidemiologists, sequential milestones have been achieved: (i) the integration of molecular epidemiology into the CCT to jointly analyse the association between clusters and epidemiological links, helping to identify unsuspected transmission settings⁴, (ii) the implementation of a new scheme to perform the genotypic analysis directly on clinical specimens⁷ or (iii) the integration of molecular information on clusters in the official report generated by the microbiology laboratory, accessible to all professionals involved in the control of this disease.

This synergistic, balanced and continuous progress has led to the proposal and evaluation of a new twist in the search for maximum optimisation of TB transmission surveillance. This new model is based on i) the characterisation, not molecular but genomic, of the clusters, in a rapid manner, when it is still useful for the CT and ii) the involvement of community health workers (CHWs) in the ECT, for a detailed study of the transmission contexts revealed by the clusters, as they make it possible to eliminate the linguistic, cultural and trust barriers, which are so limiting in obtaining relevant information in the epidemiological investigation.

This tandem activity provides extremely useful information to optimise how and where control resources are directed, depending on the nature of each cluster. Thus, through advanced genomic characterisation it is possible to label new cases not only as belonging to clusters, but through the analysis of genomic relationships between strains we can categorise new cases as more likely (i) due to recent exposures or (ii) resulting from reactivations of past exposures. This discrimination is highly relevant to define control strategies according to the nature of each cluster, allowing us to prioritise control efforts to those environments truly associated with active transmissions, which are responsible for the appearance of new secondary cases. In parallel, the work of CHWs is key to understanding the links identified between cases belonging to each new cluster, as well as to identifying the transmission environment associated with it, the only way to effectively target control resources to these active transmission environments. All these innovations should be included in the EndTB strategy from WHO, to help to gain its goals.

The genomic study of new clusters, interpreted within a refined ECT, supported by CHWs, has also made it possible to reveal situations of great epidemiological complexity, which would not

have been suspected with conventional strategies. In this sense, it was possible to break down the dichotomy of possibilities behind a new migrant TB case (reactivation of exposures in the country of origin vs. new infection acquired in the host country after arrival). The study of a group of migrants recently arrived in Andalusia, after a long-term extremely hard journey from different countries in the Horn of Africa, in an integrated manner with the study of other migrants from the same countries of origin, resident in other European countries, allowed a third option to be added to the two dichotomous interpretations mentioned above, namely transmission along the same migratory journey, shared by migrants from different African countries⁸.

Among all the complex transmission realities uncovered by the association between genomic analysis and refined ECT, the identification of a large and long-lasting *M. caprae* zoonosis, which had gone unnoticed for two decades⁹, responsible for TB cases that had been managed in the usual way, with the consequent effort in unnecessary CT, prophylaxis and stigma, and most seriously, the lack of control of infected animal foci that continued to cause cases. A detailed study of some of the migrant cases involved in this zoonotic event allowed, thanks to the thoroughness of the investigation facilitated by the CHWs, to identify new interfaces of exposure to infected animals different from the professional livestock-related settings usually considered. In particular, the refined ECT, integrated with the joint work with the veterinary authorities, following the One Health postulates, made it possible to identify the existence of irregular herds probably responsible for exposures in migrant greenhouse workers, with no professional activity in relation to livestock farming.

The work experience in genomic epidemiology in TB has been decisive in ensuring an effective response in many of the nodes involved in the surveillance of the different SARS-CoV-2 variants throughout the COVID-19 pandemic. This has been the case both in countries with a longer track record in genomic surveillance of MTB, such as the UK, and in Spain. Much of the initial efforts to provide a genomic surveillance capability in COVID-19 relied on groups that had already used this analytical language for TB. Following these initial efforts, it was possible to extend the expertise and analytical capacity to a larger network of nodes and thus strengthen the effectiveness of population-based surveillance for this emerging pathogen. To ensure the activity of this network in our country, an unprecedented effort was made to provide a wide selection of laboratories with sequencing equipment and training for genomic analysis. This has provided us with a unique potential to replicate the dynamics of advanced genomic surveillance that was activated during the

pandemic, now taking advantage of these resources and capacities to improve the control of highly relevant diseases such as TB. The usefulness of integrating genomic analysis to accurately reorientate CCT and thus increase its efficiency and ultimately transmission control has already been fully demonstrated. All that is needed is a political decision by the authorities responsible for public health to devote the same resources to the other major cause of death from a single infectious agent, TB.

It would be paradoxical, and enormously unfair, that after the generosity, dedication and effort of a large part of the community of professionals and researchers dedicated to TB analysis and surveillance, in leading and supporting surveillance in COVID, both from the laboratory and epidemiology axes, it would now be clumsy and unfair to miss a unique opportunity to take advantage of these resources to ensure the expansion of an optimised model of TB surveillance.

One of the few positive aspects of the pandemic that we have been able to extract from it is that it has definitively put an end to the consideration that there are surveillance and control strategies that should be restricted to research projects, without the need to include them in Public Health control programmes. The pandemic has fortunately blurred these artificial, and false, boundaries between research and the care environments, demonstrating in a resounding way that advanced genomic epidemiology strategies have been essential for the systematic and routine surveillance of this new disease.

The question now is: are we going to stand passively and watch a whole active network of genomic analysis and training dedicated exclusively at surveillance for SARS-CoV-2, and maybe other seasonal respiratory viruses? It is critical that we do not miss a unique, historic opportunity to exploit these valuable resources by facilitating the expansion of advanced TB surveillance models across our territory. It is time to consider them what they should have always been, essential resources for integration into TB surveillance and control programmes in the public health setting. It is Now or never!!!!

References

- Xu Y, Cancino-Munoz I, Torres-Puente M, Villamayor LM, Borrás R, Borrás-Mañez M, et al. High-resolution mapping of tuberculosis transmission: Whole genome sequencing and phylogenetic modelling of a cohort from Valencia Region, Spain. *PLoS Med* [Internet]. 2019 [Accessed on 13 May 2023];16(10):e1002961. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002961>
- Iñigo J, García De Viedma D, Arce A, Palenque E, Alonso Rodríguez N, Rodríguez E, et al. Analysis of Changes in Recent Tuberculosis Transmission Patterns after a Sharp Increase in Immigration. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Jan [Accessed on 28 Aug 2023];45(1):63–9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01644-06>
- Maguire H, Dale JW, McHugh TD, Butcher PD, Gillespie SH, Costetsos A, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995–7 showing low rate of active transmission. *Thorax* [Internet]. 2002 Jul 1 [Accessed on 28 Aug 2023];57(7):617–22. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/57/7/617>
- Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Peñafiel T, et al. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Jul 1 [Accessed on 13 May 2023];47(1):8–14. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/47/1/8/377506>
- Guthrie JL, Kong C, Roth D, Jorgensen D, Rodrigues M, Hoang L, et al. Molecular Epidemiology of Tuberculosis in British Columbia, Canada: A 10-Year Retrospective Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Mar 5 [Accessed on 28 Aug 2023];66(6):849–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix906>
- Walker TM, Ip CLC, Harrell RH, Evans JT, Kapatai G, Dedicoat MJ, et al. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb [Accessed on 13 May 2023];13(2):137–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158499/>
- Alonso M, Herranz M, Martínez Lirola M, González-Rivera M, Bouza E, García de Viedma D, et al. Real-Time Molecular Epidemiology of Tuberculosis by Direct Genotyping of Smear-Positive Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2012 May [Accessed on 28 Aug 2023];50(5):1755–7. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.00132-12>
- Martínez-Lirola M, Jajou R, Mathys V, Martin A, Cabibbe AM, Valera A, et al. Integrative transnational analysis to dissect tuberculosis transmission events along the migratory route from Africa to Europe. *J Travel Med* [Internet]. 2021 May 1 [Accessed on 13 May 2023];28(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822988/>
- Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, Rodríguez-Grande C, Dominguez Inarra E, Garrido-Cárdenas JA, et al. A One Health approach revealed the long-term role of Mycobacterium caprae as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2023 Mar 1 [Accessed on 13 May 2023];28(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36951787/>

La emergencia de las fiebres hemorrágicas en Europa: a propósito del último brote de fiebre de Marburg

Xavier Vallès

Programa de Salut Internacional de l'Institut Català de la Salut (PROSICS).

Resumen

El reciente brote de fiebre hemorrágica de Marburg en Guinea Ecuatorial y Tanzania activó un protocolo de detección de casos en nuestro país. Esto nos recuerda la alarma, impensable hace unos años, que suscitan a nivel global los virus causantes de fiebres hemorrágicas (Virus de Marburg, Ébola, Lassa, Crimea-Congo, Dengue, etc.). En este artículo, a raíz de este brote se realiza un sucinto repaso de las fiebres hemorrágicas para sustentar lecciones que deben ser asimiladas en nuestro contexto: 1. Las fiebres hemorrágicas con una creciente amenaza; 2. Los centros sanitarios son donde con más probabilidad se producirá un posible brote; 3. La necesidad de protocolos adecuados y realistas; 4. La importancia capital de la comunicación en estas situaciones; y 5. La necesidad de incluir desde el inicio medidas de mitigación de los efectos colaterales de un brote de fiebre hemorrágica.

Palabras clave:

Fiebre hemorrágica. Virus de Marburg. Virus Crimea-Congo. Virus Ébola. Brotes, control y prevención.

The emergence of hemorrhagic fevers in Europe: on the latest outbreak of Marburg fever

Summary

The recent outbreak of Marburg haemorrhagic fever in Equatorial Guinea and Tanzania activated an imported case detection protocol in our country. This reminds us of the worldwide alarm, unthinkable a few years ago, caused by viruses causing haemorrhagic fever (Marburg, Ebola, Lassa, Crimean-Congo, dengue, etc.). We carry out in this article a brief review of haemorrhagic fever, to support lessons to be learned in our context, namely: 1. That haemorrhagic fevers are growing threat in our context; 2. Health centers are the most vulnerable places where an outbreak can occur; 3. The need for appropriate and realistic protocols; 4. The utmost importance of communication in these situations and the need to include measures to mitigate the collateral effects of an outbreak of haemorrhagic fever from the outset.

Key words:

Haemorrhagic fever. Marburg virus. Ebola virus. Crimean-Congo virus. Outbreak, control and prevention.

Introducción

Entre Febrero y Marzo de 2023, tuvo lugar el último brote de Fiebre de Marburg declarado hasta ahora en Guinea Ecuatorial y Tanzania¹. En ambos países no se había detectado aún la presencia de este virus, que después del virus del Ébola es el principal causante de brotes epidémicos explosivos de fiebre hemorrágica (FH) en África Sub-sahariana, lo que ha añadido un grado más de inquietud ante la imprevisible amenaza de los virus causantes de este síndrome clínico. Ambos pertenecen a la familia *filoviridae* y los síntomas y signos clínicos que producen son indistinguibles entre sí. La FH se define como un conjunto sindrómico provocado esencialmente por agentes virales RNA, que se caracteriza por un inicio relativamente inespecífico (fiebre, dolor de cabeza, mialgias), evolución aguda o sub-aguda (entre 24 horas y 21 días de incubación) con una rápida evolución hacia formas severas caracterizadas por coagulación diseminada, daños en los vasos sanguíneos y, como manifiesta su nombre, hemorragias en diferentes órganos y mucosas superficiales que puede derivar hasta el fracaso multiorgánico.

La letalidad de las FH puede variar según el agente etiológico. Por ejemplo, la Fiebre de Lassa tiene una mortalidad no mayor del 15%², mientras que para el Marburg o Ébola se han descrito brotes con mortalidades superiores al 90%^{3,4}. Pero también se reportan niveles de mortalidad dispares entre los eventos epidemiológicos estudiados, lo que sugiere que intervienen otros factores epidemiológicos como la definición de caso utilizada en cada uno de los análisis y factores individuales como la intensidad de los contactos que pueden conllevar cargas virales del inóculo más o menos elevadas, la edad, etc. De hecho, los análisis

de seroprevalencia posteriores a brotes o de tipo comunitario indican siempre una exposición al agente infeccioso más elevada de lo que se había supuesto⁵⁻⁷. Lo cierto es que lejos de ser fenómenos exóticos, las FH se han convertido en una amenaza de salud global patente, sobre todo desde la gran epidemia en África Occidental de Ébola del 2014-2016, donde se notificaron 28.610 casos declarados y 11.308 muertes⁸, incluyendo algunos casos importados a Estados Unidos y España. A su virulencia se asocia la capacidad de disrupción social que las acompaña. De ahí la alarma que supone la aparición de un foco de infección de FH en cualquier parte del globo, especialmente en África Sub-Sahariana. En este artículo no se pretende realizar una revisión exhaustiva de las FH, sino que a partir de la revisión básica sobre el virus de Marburg y otros causantes de FH, exponer las lecciones que podemos aprender y aplicar en nuestro contexto en el momento actual.

Revisión general de los virus causales de fiebre entero-hemorrágica

Desde un punto de vista epidemiológico, exceptuando la forma clínica peculiar que no es la norma en el caso del dengue hemorrágico, las fiebres hemorrágicas son zoonosis que cruzan de forma accidental la barrera inter-especie afectando al hombre, tanto por contacto directo con las especies huésped o intermediarias (Ébola y Marburg) o por la picadura de los vectores [virus Crimea-Congo (VCC)] o el contacto directo o indirecto a través de heces o fluidos de ciertas especies de roedores (Fiebre de Lassa). En la Tabla 1 exponemos el listado de los agentes causales conocidos, aunque esta lista se amplía regularmente. Cabe

Tabla 1. Listado de agentes etiológicos descritos causantes de fiebres hemorrágicas en humanos.

Denominación	Familia	Denominación de la enfermedad	Distribución geográfica
Marburg virus	<i>Filoviridae</i>	Fiebre Hemorrágica de Marburg	África sub-sahariana
Ebolavirus	<i>Filoviridae</i>	Enfermedad de Ébola	África sub-sahariana
Lassa virus	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre de Lassa	África del Oeste
Virus Junín	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Argentina	Argentina
Virus Machupo	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Boliviana o Fiebre de Ordog	Bolivia
Virus Sabià	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Brasileña	Brasil
Virus Seoul	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Hantaan	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Dobrava	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Puumala	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Crimea-Congo	<i>Nairoviridae</i>	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	África, Asia, Europa
Virus Kasyanur	<i>Filoviridae</i>	Enfermedad de la Selva de Kasyanur	India
Virus de Omsk	<i>Filoviridae</i>	Fiebre hemorrágica de Omsk	Rusia
Dengue	<i>Flaviviridae</i>	Dengue hemorrágico	Mundial en zonas tropicales

señalar que el nombre genérico de virus de Ébola incluye cinco designaciones taxonómicas de la familia *Ebolaviridae*: Bundibugyo ebolavirus (Bundibugyo virus), Reston ebolavirus (Reston virus), Sudan ebolavirus (Sudan virus), Taï Forest ebolavirus (Taï Forest virus) y Zaire ebolavirus (Ébola virus). Solo Bundibugyo, Sudan, y Ébola virus se asocian a brotes en humanos en África Sub-Sahariana (Congo, Sudán del Sur, Uganda, etc.). La enfermedad que producen se llama enfermedad de Ébola que no deja de ser una FH indiferenciable de cualquier otra⁴.

Respecto al virus de Marburg existen dos sub-especies con reacciones inmunogénicas cruzadas, el RAVV el RANM y que también tienen distribuciones geográficas diferentes⁹, pero indistinguibles en términos de comportamiento clínico o epidemiológico. Mención especial merece el virus de Lassa, sin duda el principal agente causal de FH en términos absolutos pero que se presenta en forma endémica con varios centenares de casos reportados al año y raramente en forma de brotes disruptivos. La infección por virus causantes de FH se da sobre todo por contacto con las secreciones entre una persona infectada y una susceptible, iniciada a partir de un fenómeno de salto del reservorio selvático al hombre (*spill-over*).

Presentación epidemiológica de las FH

El análisis de los dos brotes más extensos descritos hasta ahora de fiebre de Marburg, anteriores a los más recientes de Guinea y Tanzania, ejemplifican los dos escenarios ante los que podemos encontrarnos:

El brote de la República Democrática del Congo (RDC) de 1999¹⁰

Este brote hubo lugar en la provincia de Haut-Uele en el Nordeste de esta República, entre Octubre del 1998 y septiembre del 2000. Ocurrió casi exclusivamente entre hombres jóvenes que tenían como nexo común el trabajo en minas informales de oro, y que estaban en contacto con una colonia de murciélagos *Rousettus aegyptus*. El brote fue debido esencialmente a un fenómeno repetido de *spill over* del virus de Marburg a los trabajadores de una mina concreta, con ocasionales transmisiones interhumanas. Se dio el caso de que al intento de eliminación de la colonia de murciélagos le siguió una reaparición recrudescida de los casos. Esto se explicó por la sustitución del nicho ecológico por parte de quirópteros no-inmunes que adquirieron la infección con cargas virales elevadas y favorecieron el salto inter-especie. Los análisis filogenéticos identificaron múltiples clones de virus de Marburg¹¹ lo que confirmó las repetidas introducciones del virus. En total hubo 153 casos con una mortalidad específica del 83%.

El brote de la Provincia de Uige, Angola 2005¹²

Se trató de un brote inicialmente nosocomial, donde un caso admitido en el centro sanitario pasó desapercibido e infectó a un cierto número de pacientes, sobre todo niños y jóvenes, y personal hospitalario en la provincia de Uige en el norte de Angola. A partir del foco hospitalario se inició una transmisión comunitaria persistente entre marzo y junio del 2005 que llegó hasta la capital, Luanda. Esta transmisión comunitaria no pudo atajarse por la reticencia, incluso con brotes de violencia, de la comunidad hacia los equipos sanitarios que no pudieron hacer los estudios de contactos de forma exhaustiva. Esto explica el elevado número de afectados (el mayor registrado en un brote de Marburg) con 422 casos declarados y 356 muertes (letalidad del 84%), y su prolongación en el tiempo. Desde un punto de vista filogenético, se confirmó el origen monoclonal de la cepa causante del brote, por lo que se excluyeron fenómenos de *spill-over* recurrentes que alimentasen el brote.

De estos dos ejemplos pueden deducirse importantes lecciones, corroboradas también por la experiencia con el virus del Ébola. La primera es que el típico lugar de amplificación y dispersión de un brote suelen ser los centros de salud, donde es atendido el caso índice, aún no identificado, y que infecta a personal o pacientes que después transmiten la infección. Esto fue patente en la crisis de Ébola de África del Oeste de 2014-2016 donde hubo una afectación desproporcionada de los trabajadores de salud¹³, y la intervención entre otros lugares de los centros sanitarios resultó capital. Pero también supuso una reticencia a usar estos servicios por parte de la población, identificados como centros de transmisión de la infección. Este miedo se prolongó más allá de lo objetivamente necesario y tuvo serias consecuencias en otros indicadores de salud: descenso de los partos institucionales, atenciones prenatales, cobertura vacunal, adherencia a tratamientos de tuberculosis, malaria, VIH, etc.^{14,15}

En segundo lugar, el ejemplo del brote de 1999 en RDC también previene sobre la intervención directa sobre la fuente de infección, que puede resultar contraproducente. No es un fenómeno original. En el caso de la rabia también las intervenciones en poblaciones huéspedes han producido una dispersión y un aumento en el riesgo de transmisión. Es un ejemplo sobre lo delicado que es intervenir de forma bruta sobre el ecosistema sin analizar los cambios más larvados en su equilibrio que han llevado a una situación de riesgo.

En tercer lugar, especialmente el brote en Angola, señala la importancia de la comunicación y la debida atención a los aspectos psico-sociales y antropológicos para facilitar la respuesta¹⁶. Los brotes de Ébola más recientes en RDC, en zonas de

elevado conflicto, se confrontaron con enormes dificultades de los equipos sanitarios para que la población aceptase a veces su mera presencia¹⁷.

Medidas preventivas y terapéuticas de las fiebres hemorrágicas

No existe un tratamiento específico validado y eficaz para ninguno de los agentes causales de fiebre hemorrágica, aunque se han probado algunos antiretrovirales y anticuerpos monoclonales con resultados limitados o dudosos respecto al virus del Ébola^{18,19}. El tratamiento es, esencialmente, de soporte con las debidas medidas de aislamiento estricto. Por lo tanto, un factor asociado a la mortalidad es la implementación precoz de estas medidas a través de una rápida detección de casos. Se ha observado que la letalidad específica en un brote desciende en la misma medida que se implementan las medidas de contención y diagnóstico. Este fenómeno no puede atribuirse simplemente a la detección precoz.

Las medidas profilácticas de distanciamiento social o higiénicas (p.ej. lavado de manos), aunque no impidan siempre la transmisión, sin duda la hacen menos virulenta al disminuir las cargas virales del inóculo y también las exposiciones repetidas. Ambos son factores de riesgo de gravedad. Este es un aspecto de la bioseguridad al que no se acostumbra a darle el valor debido. Por otro lado, solo existe una vacuna validada para la cepa Zaire de Ébola, y está en fase de ensayo clínico la vacuna análoga para la cepa de Sudan que ha sido responsable de los brotes más recientes²⁰. No existe a corto o medio plazo ningún candidato claro respecto a otros agentes causantes de FH (excepto para Dengue). Pero estas vacunas son solo útiles para la contención en cerco de la población en situación de brote, no para ser administradas de forma rutinaria a la población general.

¿Dónde residen los virus hemorrágicos?

Esta es una cuestión acuciante. Un examen de lo que se conoce sobre los ciclos zoonóticos de los virus responsables de FH solo puede aumentar el aura de misterio (y, por ende, la inquietud hacia ellos). Por ejemplo, no se conoce cuál es el reservorio selvático del virus de Ébola. El rol de los quirópteros y primates se considera como de simples poblaciones puente respecto a los humanos. En el caso del virus de Marburg sí que se ha aislado el virus completo y viable del murciélago frugívoro *R. aegyptiacus*, pero no se ha detectado en ningún posible artrópodo vector.

También es el caso de la fiebre de Lassa que se encuentra en ratas del género *Mastomys spp.*, unos roedores ubicuos que explican su elevada endemia, pero restringido inexplicablemente a África Occidental. Respecto a Crimea-Congo, se han descrito un amplio abanico de aves y mamíferos ungulados capaces de albergarlo sin enfermar, así como de especies de garrapatas, aunque se considera la más eficiente a nivel de transmisión *Hyalomma lusitanicus*²¹.

No solo se trata de conocer su reservorio o reservorios, sino sus ciclos naturales entre diferentes huéspedes. La complejidad de estos ciclos puede ser sorprendente y se conoce muy poco si se compara con los ciclos de la *Yersinia pestis*, probablemente la zoonosis mejor estudiada. Si bien se han elaborado mapas de riesgo epidémico, basados en variables ecológicas asociadas a la presencia de estos virus²²⁻²⁴, su emergencia resulta bastante impredecible. Esta incertidumbre la alimenta el cambiante escenario actual: la crisis climática, los movimientos de población, la perturbación de los equilibrios ecológicos, el acceso al medio natural. La aparición de Marburg en Guinea y Tanzania son un ejemplo. El brutal brote de Ébola en África Occidental también.

¿Una amenaza en ciernes o ya real? El virus de Crimea-Congo (VCC)

El VCC no responde al paradigma de los virus mencionados en este artículo. Se trata también de una zoonosis pero en este caso transmitida por garrapatas. Las garrapatas del género *Hyalomma* son las transmisoras más eficientes, especialmente *H. lusitanicus*²¹. Son especies ubicuas en el medio natural y pueden infestar mamíferos y aves, muchos de los cuáles considerados reservorios asintomáticos del virus. El VCC es endémico en buena parte de Europa y Asia y se han observado prevalencias remarcables de anticuerpos en población humana en el Este de Europa²⁵. En nuestro país solo ha producido casos esporádicos (poco más de media docena durante la última década)²⁶, pero tiene el potencial epidémico de transmisión inter-humana como demuestran los brotes registrados recientemente en Afganistán, de nuevo con origen en un centro de Salud, y que sigue el mismo modelo de amplificación observado en Marburg y Ébola²⁷. Por lo tanto, es prácticamente el único causante de FH endémico de nuestro entorno capaz de producir brotes locales. Cabe remarcar que la persistencia del estío ha favorecido la proliferación de garrapatas en el medio natural²⁸. Los paseantes habituales del medio natural lo corroboran de forma empírica. Aún más, los estudios de seroprevalencia en poblaciones de mamíferos selváticos indican que el VCC circula con cierta intensidad en nuestro entorno, especialmente en poblaciones de ungulados²⁹.

Todo indica, pues, que el riesgo de que aparezcan nuevos casos de VCC en cualquier punto de la geografía de nuestro país está en aumento. Que no los observemos no significa que las condiciones no estén ya presentes para que se den de forma regular cuando la intensidad de circulación del VCC sea lo suficientemente elevada, así como el contacto entre reservorios y humanos. Como en los casos anteriores de Marburg y Ébola la primera línea donde seguramente se detectarán, y se darán las circunstancias más adecuadas para provocar un brote, serán los centros de Salud.

Discusión y lecciones que hay que aprender

Como toda zoonosis, no puede abordarse la amenaza de las FH en términos de erradicación. Su prevención exige diferentes niveles de acción, desde la prevención primaria que consiste en mantener los ecosistemas ricos y estables (aunque esto vale también para la salud global en general y nuestra propia supervivencia), hasta las diferentes fases de prevención y control de brotes específicos: vigilancia epidemiológica, atención clínica a los afectados, estudio de contactos, mitigación de efectos directos e indirectos y análisis y aprendizaje final. En nuestro contexto vale la pena poner el acento en ciertos aspectos específicos a partir de las experiencias previas.

1. Hay que asumir que la posibilidad de aparición importada o local de los agentes causales descritos, o de nuevos agentes potencialmente causales de FH en humanos, no cesará de crecer. Esto lo ejemplifica la reciente descripción del virus de Lloviu, en Asturias, a raíz de una mortandad masiva en murciélagos de la cueva que ha dado nombre al patógeno que se aisló, y que pertenece también a la familia *filoviridae* como Marburg y Ébola³⁰. No se ha demostrado que tenga capacidad de afectar a los humanos, pero de todas formas, las FH tanto si son importadas (Marburg, Ébola, Lassa) como locales (VCC), deben estar en el radar de la sospecha clínica habitual.
2. Ante un caso sospechoso o confirmado de FH, la primera pregunta que debemos plantearnos es si estamos ante un evento esporádico debido al azar equivalente a un rayo caído sobre un desprevenido excursionista, como ocurren hasta ahora con los casos de VCC en nuestro país, o ante el caso índice de un brote más extenso tanto si es debido a múltiples introducciones del virus desde su reservorio selvático o a cadenas de transmisión inter-humanas a partir de casos importados o de un fenómeno aislado de *spill-over*. Las acciones para parar el brote son diferentes, aunque hay

que tener en cuenta que los dos fenómenos pueden ser concomitantes. Combinar de forma rápida la investigación epidemiológica clásica con la epidemiología molecular puede guiar la respuesta.

3. Atendiendo a las experiencias previas en países endémicos de las FH más conocidas, hay que poner especial atención en los centros sanitarios porque muy probablemente serán los primeros donde se detectará el caso o los casos, y son los lugares más indicados para que se produzcan fenómenos de amplificación a través de la infección por transmisión interhumana.

Los protocolos vigentes ante casos sospechosos de FH, como el que se activó durante el brote de Marburg en Guinea para detectar la importación de casos son imprescindibles. A pesar de esto, estos protocolos adolecen de una rigidez que los puede hacer contraproducentes. Cuando se notifica una sospecha de FH, se activan una serie de medidas muy aparatosas que producen una disrupción del funcionamiento de un centro sanitario (p.ej. el aislamiento total de la planta donde se encuentre el caso). No hay un paso intermedio ante una baja sospecha o una sospecha no confirmada. Esto tiene como consecuencia que se demore al máximo antes de lanzar las campanas al vuelo con el consiguiente riesgo de que estas medidas no surtan el efecto esperado porque se tardó demasiado en implementarlas. La otra consecuencia sería el síndrome que podríamos llamar de *“que viene el lobo”*, que puede conllevar a bajar la guardia ante un evento hasta que, efectivamente, el lobo ha entrado en el corral. En nuestra opinión los protocolos deberían contemplar situaciones intermedias de forma que, si los casos sospechosos llegan a confirmarse, las medidas mitiguen en gran medida los posibles efectos (p.ej. el simple aislamiento individualizado de un caso con baja sospecha en una habitación y su atención con medidas de bioseguridad estándar). Esta flexibilidad razonable evitaría efectos contraproducentes como los que hemos mencionado. Otra consecuencia derivada del abuso de los protocolos es que pueden sacar del campo de sospecha los verdaderos casos. No siempre un caso cumple todos los requisitos descritos en el documento oficial, como provenir del país donde hay un brote concreto. No debe olvidarse, por ejemplo, que a principios de marzo del 2020 en España la definición de caso sospechoso de Covid-19 aún incluía la relación con Italia. A esas alturas el SARS-CoV-2 estaba circulando en todos los estratos sociales, especialmente en las residencias geriátricas.

4. Otra lección que debe ser asimilada es el manejo de la comunicación ante un caso o brote que provoca inevitablemente

una gran alarma social. Esta alarma puede ser el principal escollo en términos de control de una situación concreta. Incluso la falta de control en la información puede llevar a estragos mayores que la infección en sí, con la disrupción del sistema sanitario o con la aparición de actitudes de evitación. Este no es un fenómeno particular de los países en vías de desarrollo. Según informaciones transmitidas personalmente al autor de este artículo, hubo actitudes de evitación en algunos servicios del Hospital de La Paz de Madrid, cuando se atendió el caso de Ébola del misionero español en Sierra Leona que fue trasladado de urgencia y que provocó un caso de transmisión nosocomial³¹. La estrategia de comunicación debe ser la prioridad después de asegurar una adecuada atención clínica de los casos, en el momento en que se declara un brote de este tipo. Hay unas normas básicas que son fáciles de seguir: una sola fuente oficial de información, unos canales muy concretos para transmitirla, que sean mensajes claros y comprensibles que generen confianza, y un correcto manejo de la información disponible sobre el posible agente infeccioso y el brote en sí mismo. Y en caso de brotes extensos, una respuesta convincente para contrarrestar los bulos que inevitablemente surgen en estas situaciones.

- La intervención en un brote no debe terminar formalmente con la desaparición de casos y cadenas de transmisión activas, sino que debe contemplar la mitigación de los efectos colaterales del mismo. Un brote epidémico y especialmente de una FH puede provocar una importante disrupción social y económica. La respuesta debe plantear ya desde el inicio como van a mitigarse estos efectos (p.ej. como evitar la disrupción de los servicios sanitarios regulares). Estos efectos colaterales pueden ser más importantes que el impacto directo del agente infeccioso, e incluyen desde los efectos en la actividad económica hasta mantener la confianza en el sistema sanitario.

Finalmente, la no observación de casos de FH en Europa no significa que no haya las condiciones para que estos se produzcan. Es más, incluso pueden ser muy óptimas con elevada presencia de reservorios, poblaciones puente, vectores y contacto con humanos y solo falta la presencia del agente infeccioso para que se produzca una situación epidémica. Desde esta perspectiva, su aparición abrupta no debería sorprendernos.

Bibliografía

- Sibomana O, Kubwimana E. First-ever Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea and Tanzania: An imminent crisis in West and East Africa. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(8):e980. doi: 10.1002/iid3.980.
- Happi AN, Happi CT, Schoepp RJ. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. *Curr Opin Virol*. 2019;37:132-8. doi: 10.1016/j.coviro.2019.08.002.
- Comer JE, Brasel T, Massey S, Beasley DW, Cirimotich CM, Sanford DC, et al. Natural History of Marburg Virus Infection to Support Medical Countermeasure Development. *Viruses*. 2022;14(10):2291. doi: 10.3390/v14102291.
- Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet*. 2019;393(10174):936-48. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33132-5.
- Rugarabamu S, Mwanyika GO, Rumisha SF, Sindato C, Lim HY, Misinzo G, et al. Seroprevalence and associated risk factors of selected zoonotic viral hemorrhagic fevers in Tanzania. *Int J Infect Dis*. 2021;109:174-81. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.006.
- Nyakarahuka L, Schafer IJ, Balinandi S, Mulei S, Tumusiime A, Kyondo J, et al. A retrospective cohort investigation of seroprevalence of Marburg virus and ebolaviruses in two different ecological zones in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):461. doi: 10.1186/s12879-020-05187-0.
- Timothy JWS, Hall Y, Akoi-Boré J, Diallo B, Tipton TRW, Bower H, et al. Early transmission and case fatality of Ebola virus at the index site of the 2013-16 west African Ebola outbreak: a cross-sectional seroprevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):429-38. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30791-6.
- Kamorudeen RT, Adedokun KA, Olarinmoye AO. Ebola outbreak in West Africa, 2014 - 2016: Epidemic timeline, differential diagnoses, determining factors, and lessons for future response. *J Infect Public Health*. 2020 ;13(7):956-62. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.014.
- Zehender G, Sorrentino C, Veo C, Fiaschi L, Giofrè S, Ebranati E, et al. Distribution of Marburg virus in Africa: An evolutionary approach. *Infect Genet Evol*. 2016;44:8-16. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.014.
- Ligon BL. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(3):219-24. doi: 10.1053/j.spid.2005.05.001.
- Colebunders R, Tshomba A, Van Kerkhove MD, Bausch DG, Campbell P, Libande M, et al.; International Scientific and Technical Committee "DRC Watsa/Durba 1999 Marburg Outbreak Investigation Group". Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo: clinical documentation, features of illness, and treatment. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 2:S148-53. doi: 10.1086/520543.
- Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, Borchert M, Rollin PE, Sleurs H, et al. International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of the Congo. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med*. 2006;355(9):909-19. doi: 10.1056/NEJMoa051465.
- Ligon BL. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Jul;16(3):219-24. doi: 10.1053/j.spid.2005.05.001. PMID: 16044395; PMCID: PMC7130051.
- Selvaraj SA, Lee KE, Harrell M, Ivanov I, Allegranzi B. Infection Rates and Risk Factors for Infection Among Health Workers During Ebola and Marburg Virus Outbreaks: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_5):S679-S689. doi: 10.1093/infdis/jiy435.

14. Azmat SK, Ali M, Siddiqui FJ, Tirmizi SFA, Kiarie J. Scoping Review on the Impact of Outbreaks on Sexual and Reproductive Health Services: Proposed Frameworks for Pre-, Intra-, and Post-outbreak Situations. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9989478. doi: 10.1155/2021/9989478.
15. Wilhelm JA, Helleringer S. Utilization of non-Ebola health care services during Ebola outbreaks: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9(1):010406. doi: 10.7189/jogh.09.010406.
16. Stellmach D, Beshar I, Bedford J, du Cros P, Stringer B. Anthropology in public health emergencies: what is anthropology good for?. *BMJ Glob Health.* 2018;3(2):e000534. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000534.
17. Nguyen VK. An Epidemic of Suspicion - Ebola and Violence in the DRC. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1298-9. doi: 10.1056/NEJMp1902682.
18. Diakou KI, Mitsis T, Pierouli K, Papakonstantinou E, Bongcam-Rudloff E, Wayengera M, Vlachakis D. Ebola Virus Disease and Current Therapeutic Strategies: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1339:131-7. doi: 10.1007/978-3-030-78787-5_18.
19. Liu CH, Hu YT, Wong SH, Lin LT. Therapeutic Strategies against Ebola Virus Infection. *Viruses.* 2022;14(3):579. doi: 10.3390/v14030579.
20. Tomori O, Kolawole MO. Ebola virus disease: current vaccine solutions. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:27-33. doi: 10.1016/j.coi.2021.03.008.
21. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):463-77. doi: 10.1038/s41579-023-00871-9.
22. Pigott DM, Golding N, Mylne A, Huang Z, Weiss DJ, Brady OJ, et al. Mapping the zoonotic niche of Marburg virus disease in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(6):366-78. doi: 10.1093/trstmh/trv024.
23. Pigott DM, Milllear AI, Earl L, Morozoff C, Han BA, Shearer FM, et al. Updates to the zoonotic niche map of Ebola virus disease in Africa. *Elife.* 2016;5:e16412. doi: 10.7554/eLife.16412.
24. Mylne AQ, Pigott DM, Longbottom J, Shearer F, Duda KA, Messina JP, et al. Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Aug;109(8):483-92. doi: 10.1093/trstmh/trv047. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26085474; PMCID: PMC4501400.
25. Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido J, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008094. doi: 10.1371/journal.pntd.0008094.
26. Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Sendra BF, López-Bernus A, Bahamonde A, Orfao A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013-2021. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(2):252-9. doi: 10.3201/eid2902.220677.
27. Gaina A, Tahoun M, Mashal O, Safi H, Alizai F, Jalil H, et al. The largest reported outbreak of CCHF in hospital settings: lessons from Kandahar, Afghanistan. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e330-e331. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00478-4. Diario El Mundo, 23 de Agosto 2023. "El aumento de las garrapatas en España: síntomas y cómo evitar sus picaduras". Disponible en <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/08/07/64d0bc0ce9cf4abf5e8b459a.html> (Accedido el 11/10/2023).
28. Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido JL, Vicente Santiago MB, Vieira Lista MC, López Abán J, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008094. doi: 10.1371/journal.pntd.0008094.
29. Espunyes J, Cabezón O, Pailler-García L, Dias-Alves A, Lobato-Bailón L, Marco I, Ribas MP, et al. Hotspot of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Seropositivity in Wildlife, Northeastern Spain. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(9):2480-4. doi: 10.3201/eid2709.211105.
30. Görföl T, Tóth GE, Boldogh SA, Jakab F, Kemenesi G. Lloviu Virus in Europe is an Emerging Disease of Concern. *Ecohealth.* 2022;19(1):5-7. doi: 10.1007/s10393-021-01574-4.
31. *La Vanguardia*, 6/10/2014. "Una enfermera que atendió al misionero García Viejo, contagiada por ébola". Disponible en <https://www.lavanguardia.com/salud/20141006/54416808823/enfermera-atendio-misionero-garcia-viejo-contagiada-ebola.html> (Accedido el 11/10/2023).

Eritrodermia de origen desconocido como causa de un brote intrahospitalario de escabiosis. Descripción de un caso

Valeria Alfaro-Fierro¹, Francisco González Coloma², Javier Arellano^{1,2,3}

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Dermatólogo, Universidad de Chile. ³Msc. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Universidad de Barcelona. Epidemiólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Jefe de Dermatología Hospital Clínico San Borja – Arriarán, Santiago, Chile. Profesor Asociado de Dermatología, Universidad de Chile.

Resumen

La eritrodermia se define como eritema y descamación que afectan a más del 80-90% de la superficie corporal y sus complicaciones son potencialmente mortales. Existen múltiples causas, entre ellas varias dermatosis inflamatorias (psoriasis, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris), las reacciones adversas a medicamentos y menos frecuentemente, etiologías neoplásicas (linfomas cutáneos de células T) o infecciosas. Entre éstas últimas se encuentra la escabiosis, una parasitosis cutánea producida por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, causante de prurito intenso y lesiones cutáneas. En inmunodeprimidos, malnutridos y ancianos puede presentarse de forma más florida, recibiendo el nombre de sarna costrosa. Se presenta el caso de una mujer de 59 años, con un cuadro de eritrodermia, cuyo diagnóstico tardío asociado a la falta de rigurosidad en el aislamiento preventivo desencadenó un brote intrahospitalario de escabiosis.

Palabras clave:

Eritrodermia. Sarna costrosa.
Infección intrahospitalaria.

Erithroderma of unknown origin as the cause of a health care associated scabies outbreak. A clinical case report

Summary

Erythroderma is defined as erythema and scaling that affects more than 80-90% of the body surface and its complications are life-threatening. There are multiple causes, including various inflammatory dermatoses (psoriasis, atopic dermatitis, pityriasis rubra pilaris), adverse drug reactions and, less frequently, neoplastic (cutaneous T-cell lymphomas) or infectious etiologies. Among the latter is scabies, a skin parasitism produced by *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, which causes intense itching and skin lesions. In immunosuppressed, malnourished and elderly people, it can have a more symptomatic clinical presentation, receiving the name of crusted scabies. We describe the case of a 59-year-old woman, who presented erythroderma, whose late diagnosis associated with the lack of strictness in preventive isolation triggered a health care outbreak of scabies.

Key words:

Erythroderma. Crusted scabies.
Health care outbreak.

Introducción

La eritrodermia se define como eritema y descamación que afectan a más del 80-90% de la superficie corporal¹, y sus complicaciones son potencialmente mortales². Para su abordaje son indispensables los antecedentes dermatológicos previos³ y un estudio histopatológico¹. El diagnóstico diferencial incluye dermatosis inflamatorias (como psoriasis, dermatitis atópica, piritiasis *rubra pilaris*) y reacciones adversas a medicamentos. Entre etiologías menos frecuentes, destacan neoplasias e infecciones¹. La escabiosis es una parasitosis cutánea producida por *Sarcoptes scabiei var. hominis*, que produce típicamente un cuadro de prurito intenso y lesiones cutáneas. En inmunocompetentes, las lesiones características consisten en pápulas eritematosas de distribución simétrica en zonas intertriginosas⁴. En inmunodeprimidos, malnutridos y ancianos puede presentarse de forma más florida, con presencia de lesiones hiperqueratósicas, recibiendo el nombre de sarna costrosa⁵⁻⁷.

Existen escasos casos descritos sobre cuadros de eritrodermia en contexto de sarna costrosa^{5,6}. Esta manifestación implica una alta carga de infestación, por lo que un alto índice de sospecha, asociado a un tratamiento eficaz y elementos de protección personal pueden evitar brotes en comunidades y establecimientos de salud, situación que ha sido descrita^{8,9}. Se presenta el caso de una mujer de 59 años, con un cuadro de eritrodermia, cuyo diagnóstico tardío asociado a la falta de rigurosidad en el aislamiento preventivo desencadenó un brote nosocomial de escabiosis.

Caso clínico

Mujer de 59 años, con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2 no insulino requirente en tratamiento regular con losartán, nifedipino y furosemida. En lo social, era ama de casa y procedía de un medio rural junto a su familia, compuesta por 6 personas. Consultó por un cuadro de 4 meses de evolución caracterizado por eritrodermia descamativa, levemente pruriginosa de inicio insidioso y progresión cefalocaudal, asociado a alopecia difusa y debilidad muscular generalizada. Negaba lesiones cutáneas previas, síntomas sistémicos, nuevos fármacos, uso de productos en la piel, antecedentes familiares de dermatosis o síntomas en convivientes y contactos estrechos. Inicialmente se indicó tratamiento con corticoides tópicos y prednisona 40 mg/día sin respuesta. Bajo la sospecha de dermatomiositis amiopática, se realizó una biopsia de piel y músculo, que fue informada como "dermatosis ulcerativa ines-

pecífica y tejido muscular estriado de aspecto conservado". Por empeoramiento de los síntomas, consultó en nuestro hospital.

Al examen físico, presentaba un exantema generalizado en forma de placas extensas descamativas, que comprometían más del 90% de superficie corporal total, asociado a xerosis cutis generalizada y aumento de la temperatura de la piel (Figura 1A). Destacaban lesiones excoriadas y costrosas con signos de impetiginización (Figura 1B). No se observaron alteraciones de mucosas ni adenopatías. En el cuero cabelludo presentaba alopecia difusa frontoparietal y en palmas de ambas manos pápulas eritematosas inespecíficas (Figura 1C). A la dermatoscopia no se reconocieron surcos acarinos, vesículas perladas, ni signo del ala delta.

Se hospitalizó en sala con aislamiento de contacto y se solicitaron estudios para descartar malignidad y patología autoinmune. Al ingreso, se pesquió anemia leve normocítica normocrómica (Hemoglobina 9,7 g/dl, hematocrito 30%, Volumen corpuscular medio (VCM) 90 fl.), parámetros inflamatorios elevados (PCR 32 mg/l), hipernatremia (Sodio 149 mEq/l) e hipokalemia severa (2,7 mEq/l). En lo nutricional, hipoalbuminemia leve (3,2 mg/dl), niveles bajos de vitamina D (21 nmol/l) y B12 (147 pg/ml). Pruebas tiroideas y función renal sin alteraciones.

El perfil de autoinmunidad fue normal, y las serologías para VIH, VHB, VHC, HTLV-1 y sífilis fueron no reactivas. Se realizó una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis sin hallazgos patológicos y una fibrocolonoscopia completa que fue informada como normal. Se solicitó nueva biopsia de piel que informó "Acantosis, hiperqueratosis, leve espongirosis e infiltrado polimorfonuclear neutrófilo en la epidermis, infestación por *Sarcoptes* en el estrato córneo. En dermis, un infiltrado inflamatorio disperso y perivascular superficial compuesto por linfocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos disperso y perivascular superficial" (Figura 2). Si bien el diagnóstico de escabiosis es clínico en la mayoría de las ocasiones, en este caso los hallazgos histopatológicos permitieron hacer el diagnóstico de sarna costrosa. Se trató con ivermectina 200 ug/kg en 3 dosis (días 1,2 y 8), asociado a permetrina 5% por 3 noches y vaselina azufrada 2% como tratamiento adyuvante, en toda la superficie corporal durante todas las noches por 7 días. Se titularon corticoides a la baja y se enfatizó importancia del aislamiento. La paciente respondió con disminución del eritema y prurito en los primeros 10 días, siendo dada de alta sin conflictos hidroelectrolíticos. Además, se indicó a sus familiares tratamiento precoz con permetrina 5% una vez.

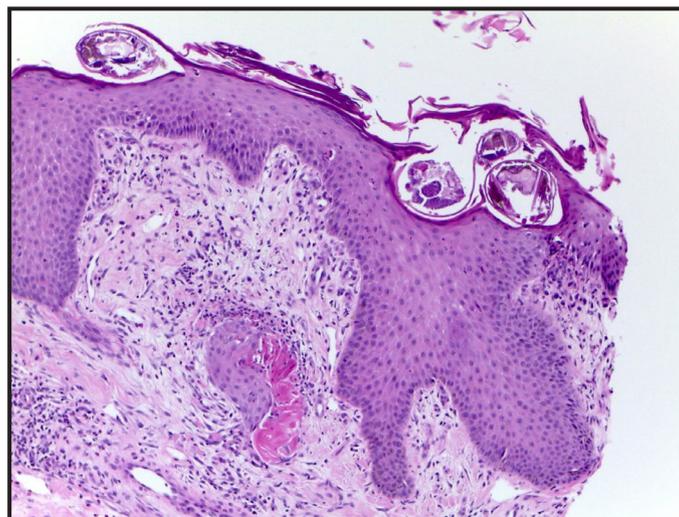
Posterior al resultado de la biopsia, consultaron 21 trabajadores de la sala a la que pertenecía la paciente, por un cuadro de escasos días de evolución caracterizado por prurito intenso y pápulas eritematosas excoriadas en zonas intertriginosas. Al examen físico, tenían lesiones características de escabiosis, inclu-

Figura 1. Presentación clínica. 1A. Exantema eritemato descamativo generalizado que comprometía más del 90% de superficie corporal total, asociado a xerosis cutis generalizada. 1B. Destacan algunas lesiones excoriadas y costrosas con signos de impetiginización. 1C. Pápulas eritematosas inespecíficas en palmas de ambas manos.



yendo surco acarino y vesículas perladas. Dado el cuadro clínico asociado al antecedente epidemiológico, todos los trabajadores de sala que tuvieron contacto con la paciente se calificaron como contactos estrechos, por lo que recibieron tratamiento con

Figura 2. Hallazgos histológicos: Presencia de acantosis, hiperqueratosis, leve espongirosis e infiltrado polimorfonuclear neutrófilo en la epidermis, infestación por *Sarcoptes* en el estrato córneo. En dermis un infiltrado inflamatorio disperso y perivascular superficial compuesto por linfocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos disperso y perivascular superficial (HE 40x).



ivermectina; en tanto sus familiares y contactos recibieron una aplicación de permetrina 5% como tratamiento precoz. Todos tuvieron una favorable respuesta, sin reinfestación. No hubo infestación de otros pacientes del mismo centro hospitalario.

Discusión

La eritrodermia se define como eritema y descamación que afectan a más del 80-90% de la superficie corporal¹, y se considera una emergencia dermatológica² ya que las complicaciones sistémicas asociadas a la insuficiencia cutánea son potencialmente mortales: la taquicardia, desequilibrio electrolítico, edema y temperatura corporal inestable requieren manejo en una unidad especializada².

El abordaje diagnóstico de la eritrodermia depende de los antecedentes dermatológicos previos³. El 45% de los pacientes refieren antecedentes de una enfermedad cutánea localizada (las más frecuentes son la psoriasis y la dermatitis), y un 20% de los casos corresponden a reacciones medicamentosas¹. En el resto de los pacientes el diagnóstico diferencial es amplio. En los individuos cuyas pruebas diagnósticas resultan inconclusas se recomienda descartar malignidad³. En adultos destacan la micosis fungoide y el síndrome de Sezary como las causas malignas más frecuentes, pero se ha descrito que la eritrodermia puede ser manifestación de una neoplasia de órgano sólido, como cáncer de pulmón^{1,3}.

Cabe señalar que los tratamientos tópicos o sistémicos y las comorbilidades superpuestas, como diátesis atópica, dermatitis de contacto o impetiginización, pueden modificar la morfología clínica y los hallazgos histológicos de las lesiones, por lo que a menudo son necesarias múltiples biopsias secuenciales¹, como sucedió en este caso. A pesar de eso, un 25% de los pacientes permanecen sin diagnóstico etiológico, y tienden a cursar con cuadros crónicos y recidivantes^{1,3}. Dentro de las causas infrecuentes de la eritrodermia se encuentran las infecciosas, entre ellas la sarna costrosa¹.

La escabiosis es una enfermedad cutánea causada por el ectoparásito *Sarcoptes scabiei var. hominis*⁴. Si bien es endémico en todo el mundo, afecta predominantemente a estratos socioeconómicos bajos, zonas con acceso limitado a la atención sanitaria y conlleva una alta carga de enfermedad y complicaciones, por lo que la OMS la ha identificado como una enfermedad tropical desatendida⁴. Su transmisión requiere el contacto piel con piel y la transmisión zoonótica no se produce. La infestación común involucra a un pequeño número de ácaros (5-15 parásitos), que causan pápulas eritematosas de distribución simétrica en zonas intertriginosas, asociado a una reacción de hipersensibilidad mediada por CD4, con producción de anticuerpos específicos, eosinofilia y liberación de citocinas, provocando un prurito muy intenso^{1,4}, como el cuadro descrito por los trabajadores. En esta etapa el diagnóstico es clínico, y el tratamiento farmacológico debe asociarse a medidas generales para reducir el potencial de reinfestación^{1,10}. Existe consenso que el fármaco de elección es la permetrina al 5% en crema en dos aplicaciones separadas por 7 días¹⁰⁻¹². Otras alternativas tópicos incluyen ungüento de azufre (5%-10%) y benzoato de bencilo al 10-25% en loción¹¹, entre otros. La ivermectina oral en dos dosis (200-400 µg/kg/dosis) con un intervalo de una semana es recomendación clase A de la guía europea para el manejo de escabiosis¹¹. El manejo de contactos de los pacientes infestados es fundamental, para ellos se recomienda una aplicación de permetrina tópica 5% o una dosis única de ivermectina^{10,12}.

En contraparte, en individuos susceptibles como ancianos, inmunodeprimidos o con malnutrición (por déficit o por exceso), la escabiosis puede cursar de una forma más florida, con lesiones hiperqueratóticas y afectando a una mayor superficie del tegumento cutáneo, lo que se conoce como sarna costrosa (antes llamada sarna noruega), pudiendo llegar a ser causa de eritrodermia^{5,13}. En este contexto, se recomienda un escabicida tópico asociado a ivermectina oral. La CDC recomienda permetrina tópica 5% cada 2 o 3 días durante 1 o 2 semanas¹², mientras que la guía europea sugiere cualquier escabicida tópico diariamente durante 7 días, luego 2 veces por semana hasta la remisión del

cuadro¹¹. Utilizar un queratolítico tópico como coadyuvante podría ser de utilidad^{10,12}.

El esquema de ivermectina oral en la sarna costrosa consiste en tres, cinco o siete dosis (200-400 µg/kg/dosis), según la severidad de la infección (los días 1, 2, 8, 9, 15, 22 y 29), tal como se indicó a la paciente del caso clínico.

En los casos que se requiera hospitalización, las medidas logísticas y técnicas para evitar un brote en la institución son indispensables. Estas incluyen la notificación y documentación del caso y los contactos, aislamiento de los otros pacientes y utilización estricta de elementos de protección personal¹².

Respecto al tratamiento farmacológico en un brote, la elección depende de la disponibilidad local y costos asociados. Dada la alta contagiosidad de la sarna costrosa, se recomienda tratar de forma simultánea a todos los trabajadores y pacientes que tuvieron contacto con el caso índice o sus pertenencias, (incluyendo el personal de lavandería); y ofrecer tratamiento también a sus familiares¹², como se hizo en este caso. Se han comparado esquemas de tratamiento tópico con oral, evidenciando similares resultados y costos¹⁰. Por ejemplo, la guía europea recomienda una dosis única de ivermectina oral para tratamientos masivos de escabiosis en áreas endémicas y brotes en comunidades cerradas, como cárceles y hogares de ancianos. Si bien se ha visto que una segunda dosis mejora la respuesta, se requieren más estudios para definir su real utilidad¹¹.

Por último, la vigilancia a largo plazo con el fin de detectar nuevos casos o a los tratados sin éxito es imprescindible para erradicar un brote en una institución¹².

En el caso descrito, la confusión diagnóstica llevó al tratamiento prolongado con corticoides, lo que facilitó la replicación masiva del ácaro, fenómeno descrito en la literatura¹³. A pesar de ello, el esquema combinado previamente descrito ha supuesto un gran avance en el tratamiento de esta forma de sarna^{1,10,12}, permitiendo la remisión completa del cuadro.

En conclusión, la sarna costrosa requiere un alto índice de sospecha, pues un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz son cruciales para prevenir las complicaciones y la propagación en las comunidades e instituciones⁷, particularmente en los servicios de salud^{8,9,12}. Por eso, el uso riguroso de elementos de protección personal durante la práctica clínica es una herramienta de resguardo tanto para los pacientes como para los trabajadores.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que han cumplido con las normas éticas relevantes para la publicación, y que cuentan con el consentimiento informado del paciente.

Bibliografía

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP. *Dermatología*. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. Elsevier; 2018. 2880 p.
2. Bostan E, Gokoz O, Dogan S, Gulseren D, Akdogan N, Yalici-armagan B, et al. Diagnostic Role of Direct Immunofluorescence Assay in Determining The Etiology of Erythroderma: Experience in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(4):e2022160.
3. Li J, Zheng HY. Erythroderma: A clinical and prognostic study. *Dermatology*. 2012;225(2):154–62.
4. Engelman D, Marks M, Steer AC, Beshah A, Biswas G, Chosidow O, et al. A framework for scabies control. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021;15(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009661>
5. Durán Vian C, Navarro Fernández I, Gómez Fernández C. Eritrodermia por escabiosis: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Electrónica Portales Medicos* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 6];Vol. XIV(9):112. Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/eritrodermia-por-escabiosis-una-entidad-de-dificil-diagnostico/>
6. Das A, Bar C, Patra A. Norwegian scabies: Rare cause of erythroderma. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(1):52.
7. Niode NJ, Adji A, Gazpers S, Kandou RT, Pandaleke H, Trisnowati DM, et al. Crusted Scabies, a Neglected Tropical Disease: Case Series and Literature Review. *Infect Dis Rep*. 2022;14(3):479–91.
8. Ozdamar M, Turkoglu S. A nosocomial scabies outbreak originating from immunocompromised transplant patients in Turkey: Upholstery as a possible cause. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Feb 8];22(4):e13284. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.13284>
9. Stingeni L, Tramontana M, Principato M, Moretta I, Principato S, Bianchi L, et al. Nosocomial outbreak of crusted scabies in immunosuppressed patients caused by *Sarcoptes scabiei* var. *canis* [Internet]. Vol. 182, *British Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [cited 2023 Feb 8]. p. 498–500. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.18539>
10. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and Ivermectin for Scabies. *N Engl J Med*. 2010;362(8):717–25.
11. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(8):1248–53.
12. CDC - Scabies - Resources for Health Professionals - Medications [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/meds.html#print
13. Martínez Braga G, Di Martino Ortiz B, Rodríguez Masi M, Bolla De Lezcano L. Sarna costrosa eritrodérmica inducida por corticoterapia tratada con ivermectina. A propósito de un caso. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(3):174–5.

Ila Zaion, salvado de las aguas y de la tuberculosis: las vivencias de un migrante subsahariano para llegar a Europa y para curarse de la tuberculosis

Jesús Edison Ospina Valencia¹, Ila Balde (Ila Zaion)²

¹Coordinador programa ACS. Servicio de Epidemiología. CEPS - Agencia de Salud Pública de Barcelona. Barcelona. Investigador CIBER grupo Enfermedades Infecciosas. ²Superviviente de la tuberculosis a pesar de las circunstancias sufridas.

Resumen

El protagonista de esta historia nació hace 52 años en Guinea Bissau. Explica a lo largo del artículo, sus antecedentes familiares, sus primeros años de adolescencia y juventud, los oficios que desempeñó desde que empezó a trabajar a los 13 años y su participación en la guerra civil de su país de 1998-1999. De igual manera rememora el largo, dramático y peligroso itinerario en una patera, con 57 tripulantes más que pagaron cada uno 1000 euros en el año 2004, para intentar llegar a las Islas Canarias desde Mauritania. Describe su largo trasegar entre Portugal y España hasta llegar a Barcelona en el año 2019, y enfrentarse casi a sus 50 años con la tuberculosis, con su miedo a morir lejos de su patria, y sufriendo un importante retraso diagnóstico hasta que pudo empezar tratamiento para una enfermedad que lo estaba matando. El protagonista, que también es cantautor de Reggae y un luchador incansable, agradece al sistema sanitario catalán y a todo el personal sanitario y de servicios sociales que le cuidaron y acompañaron durante meses, por haberle salvado de la tuberculosis, y acaba afirmando que si me hubiese quedado en mi país probablemente no estaría contando esta historia.

Palabras clave:

Tuberculosis. Inmigración.
África. Patera.
Retraso diagnóstico.

Ila Zaion saved from the waters and tuberculosis: the experiences of a sub-Saharan migrant to reach Europe and to be cured of tuberculosis

Summary

The protagonist of this story was born 52 years ago in Guinea Bissau. He explains throughout the article his family background, his first years of adolescence and youth, the jobs he has done since he started working at the age of 13 and his participation in his country's civil war of 1998-1999. In the same way, it recalls the long, dramatic and dangerous itinerary on a boat, with 57 more crew members who each paid 1000 euros in 2004, They were trying to reach the Canary Islands from Mauritania. He describes his long journey between Portugal and Spain until arriving in Barcelona in 2019, and how he faced tuberculosis at the age of 50, the fear of dying far from his homeland and he tells how he suffered a significant diagnostic delay until he could begin treatment for a disease that was killing him. The protagonist, Reggae singer-songwriter and tireless fighter, thanks the Catalan health system and all the health and social services personnel who cared for him and accompanied him for months, because thanks to them he was cured of tuberculosis, He states: "...If I had stayed in my country I probably wouldn't be telling this story.."

Key words:

Tuberculosis. Immigration. Africa.
Boat. Diagnostic delay.

Correspondencia: Jesús Edison Ospina Valencia

E-mail: jospina@aspb.cat

Ila Balde/Ila Zaion

E-mail: zaionila98@gmail.com

Introducción

Un vuelo de Guinea-Bissau a Barcelona puede costar hoy en día menos de 600 € y vía Casablanca dura unas 10-11 horas. El diagnóstico de la tuberculosis (TB) se puede hacer en pocas horas o días, pero en el caso que se presenta, y que es similar al de muchos inmigrantes, todo acabó por complicarse quizás demasiado.

“Mi nombre es Ila Balde pero me gusta que me llamen Ila Zaion”... soy cantautor de reggae. Nací en África hace 52 años en la región de Gabú, Sonaco, en Guinea Bissau. Crecí en una familia humilde compuesta por mis padres y 6 hermanos. Mi padre Abdulae murió en el año 2009 a los 67 años de un ataque al corazón. Todas las noches fumaba, y aunque era Imán de la comunidad, fumar no estaba mal visto. Empecé a trabajar a los trece años en carga y descarga de mercancías, aunque alcancé a terminar la secundaria. A los 17 años aprendí a conducir, trabajé conduciendo un tráiler de Coca Cola y en empresas de anacardos. A mis veinte años fui chófer del cónsul de España, que a la vez era el director de Coca Cola.

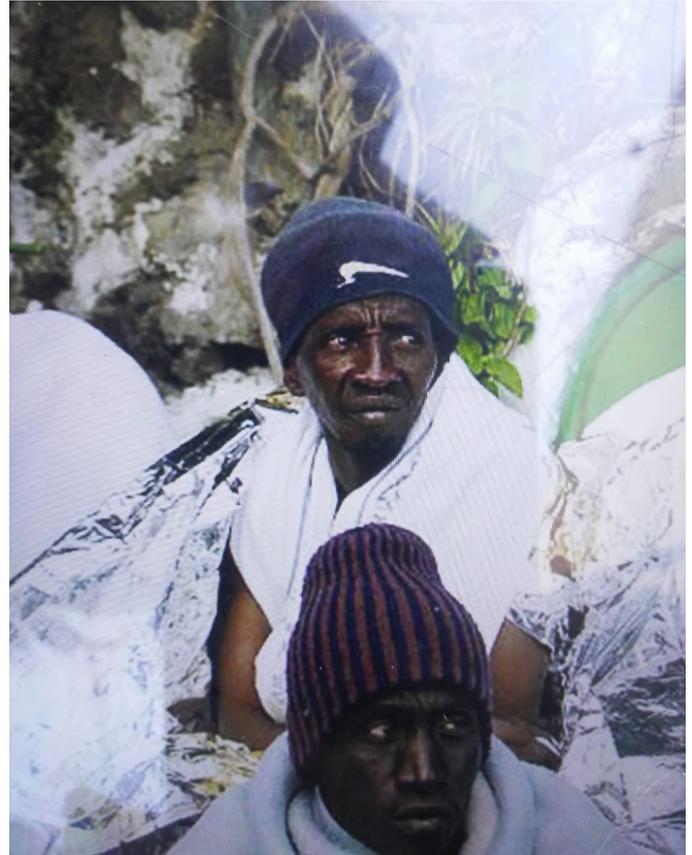
Entre 1998 y 1999 vivimos una guerra civil provocada por un intento de golpe de Estado contra el gobierno de João Bernardo Vieira, y dirigido por el general de brigada Ansumane Mané. Participé en esa guerra como conductor de carros militares y de abastecimiento.

Un largo camino para llegar a Europa

Cuando acabó este conflicto regresé a casa y en 2004, decidí emigrar a Europa, en un vehículo cuyo destino era Mauritania atravesando Gambia y Senegal (Figura 1). Después de 20 días de travesía llegué a Mauritania donde trabajé tres meses como traductor con turistas. Decidí continuar en patera hasta Islas Canarias. Cada uno de los 58 tripulantes, hombres mayores de edad y procedentes de Guinea Bissau, Senegal, Gambia y Mali, pagó 1.000 euros por tres días dramáticos e imborrables, en que la sombra de la muerte nos acompañó durante todo el trayecto. Muchos amigos de mi país me apoyaron con los 1000 euros que costó aquella terrible aventura. La tarde del 27 de diciembre de 2004 avistamos tierra; es difícil describir ese momento, después de tres días eternos gobernados por el temor, por el miedo a morir en alta mar. En la playa el encargado de un chiringuito nos dijo que estábamos en la Palma, nos ofreció comida, le pedimos que llamara a Cruz Roja y llamó a la policía.

La policía llegó acompañada de ambulancias, la Cruz Roja y dos autobuses. Nos proporcionaron mantas hipotérmicas y nos llevaron a un antiguo cuartel llamado Cristóbal Colón. Un compa-

Figura 1. Un largo y difícil itinerario a Europa.



ñoero se asfixiaba y lo llevaron a un hospital, tenía 35 años, nunca más supe de él. Estuvimos en La Palma unos días y en enero de 2005 nos trasladaron a Fuerteventura a un centro de extranjeros. Después de 45 días de estancia en el centro, a finales de febrero, 25 de nosotros fuimos trasladados en dos vuelos a Málaga, donde estuvimos en un hostel por 15 días. Durante todo este tiempo hacía de traductor, aprendí algo de castellano trabajando con el cónsul de España en mi país. En el centro nos pidieron los datos de familiares y conocidos, nos pusieron en contacto con ellos; después nos dieron 100 euros a cada uno para que marcháramos a donde quisiéramos. Yo fui a Madrid con la intención de dirigirme luego a Lisboa. En Madrid estuve dos días, después me fui con 4 chicos más a Portugal; uno de los chicos era el organizador de la patera en Mauritania, los otros tres de Guinea Bissau. Cuando llegamos a Lisboa nos separamos y nos fuimos con familiares que nos esperaban, en mi caso unos primos por parte de mi padre.

En Lisboa estuve un mes, después me fui al sur de Portugal a Albufeira, donde trabajé 3 años en construcción. Posteriormente me fui a Huelva donde cuidé dos años caballos en el campo. Una vez se me acabó la faena en Huelva, marché a Granada a trabajar como temporero durante casi 3 años en un cortijo. Allí hice mú-

sica con un grupo flamenco, fusionando el flamenco y el reggae. Cuando se acabó el trabajo en Granada, unos amigos músicos de mi país que vivían en Madrid, me propusieron hacer música con ellos en la calle. Fue así que, en vísperas del coronavirus, en 2019, me marché a Madrid. A mediados de 2020 decido ir a vivir a Barcelona, tras una invitación de una prima que vive allí hace años. En Barcelona conocí a una chica de Sabadell y me fui a vivir con ella, después nos peleamos, estuvimos un tiempo separados. Un largo viaje hasta llegar a un destino europeo como acontece a muchos inmigrantes¹.

El largo camino hasta el diagnóstico de tuberculosis

Durante la separación me fui a Badalona y estuve durmiendo en la playa dos semanas, era finales de octubre de 2022. Recuerdo que hacía mucho frío, llovía, no comía bien, fumaba y bebía mucho alcohol... Empecé a sentirme muy mal, perdí mucho peso, me sentía muy débil, me entró en el cuerpo una fiebre que no se iba y no tenía ganas de comer.

Decidí ir a Sant Cugat a visitar unos familiares, allí me dieron una caja de paracetamol. Pensé que esa pastilla sería mi curación, me di cuenta que no era así y fui arrastrando mi cuerpo hasta el Hospital Municipal de Badalona. En el hospital me dijeron que no tenía nada, me tumbé en una camilla, no podía más, sabía que realmente tenía algo grave y no me iba a mover de allí hasta que me dejaran ingresado. Finalmente me hicieron pruebas, me pusieron una máquina que tiene una especie de electrodos y me dijeron, - tú duermes aquí hoy -. Me dieron ropa y me colocaron en una habitación, me dijeron que tenía pulmonía, cada día me hacían una radiografía de tórax, allí permanecí 1 mes y quince días. Un día me informaron que me harían una prueba especial, que me introducirían un tubo en el pulmón para hacer una biopsia, yo me asusté mucho; mis amigos africanos me decían que no me dejara hacer esa prueba, me resistí, hasta que una amiga me dijo, - Ila confía, a mi hermana le han hecho también esa prueba -. Finalmente lo permití. Me pusieron un tubo en la nariz con aire fresquito y me quedé dormido. La doctora me dijo cuando salieron los resultados, - ¡felicidades!, no tienes cáncer, tampoco tuberculosis (TB) o sida, es pulmonía -.

En el hospital compartí habitación con un francés de 92 años que tenía 4 hijos. Todo el rato pedía agua, yo le servía y le ayudaba en lo que podía. Me divertí mucho con él, parecía un adolescente de 17 años, después supe que había muerto, sentí mucha pena, aquel hombre me acompañó y me despertó la alegría y el ánimo en muchas ocasiones durante aquellos días difíciles. Por esos días mi dios eran los médicos, ellos estaban

pendientes de mí, eran los encargados de que yo sobreviviera. Los médicos y enfermeras eran mi familia, era muy duro convivir con gente en estado terminal. Estando en el hospital reflexioné mucho sobre la vida y la muerte, en mi país mucha gente muere, por aquellos días un amigo de mi infancia murió en Gabú, tenía diabetes, su familia contó que lo dejaron morir en el hospital. Esto allí suele suceder porque en muchos hospitales las enfermeras hacen de médicos y las auxiliares de enfermeras e inclusive de médicos. Recuerdo que cada día me daban medicamentos, sin embargo, la fiebre y el mal cuerpo no me pasaban; sentí que iba a morir lejos de los míos... Entendí que vivir son tres días y que dos ya están nublados.

Una fría mañana me trasladaron al Centro Sociosanitario El Carme en Badalona, los síntomas no remitían, cada vez estaba peor. Después de dos meses de fiebre continua yo lloraba, me miraba al espejo, mi barriga estaba hacia dentro, los ojos completamente hundidos, no era yo, fue horrible sentir aquel miedo implacable ante la muerte. En la clínica permanecí dos semanas, me hicieron todo tipo de pruebas y finalmente me informaron el 20 de diciembre de 2022 que tenía TB. Me sentí aterrorizado (más de dos meses de agonía, tomando fármacos para una enfermedad que no tenía y finalmente me decían que tenía TB). Mi familia me animaba, me decían que yo era fuerte y que esa enfermedad tenía cura, que no iba a morir (Figura 2).

Figura 2. Casi dos meses para un diagnóstico de tuberculosis.



Me ponían una cosa como un boli debajo del brazo, yo no sabía que era un termómetro, que fuerte, toda una experiencia... Otro largo camino hasta ser diagnosticado de TB, ahora el problema ha sido de retraso diagnóstico².

El camino habitual hacia la curación de la TB en nuestro medio

Me aislaron en una habitación y cada día tres pastillas de "Rimstar" por las tardes, la fiebre entonces dijo: hasta luego, chau, nos vemos... Ahora me estaban dando lo correcto, me sentí feliz, la fiebre desapareció.

Me regresaron al Hospital de Badalona, pasé allí toda la navidad, no quería salir a la calle, pensaba en la navidad del año pasado, feliz celebrando con amigos. Esta fue una experiencia que me hizo pensar, - Ila en adelante debes cuidar tu salud -. Estuve quince días más en el hospital, después me trasladaron en ambulancia a Servicios Clínicos, una clínica para enfermos de TB en Barcelona. Aunque ya comía mejor, pesaba 45 kilos (normalmente peso 58), era como un niño de 1 año, no caminaba, casi que me arrastraba, no podía con mi vida.

En Servicios Clínicos estuve hasta que me dieron el alta en junio de este año, allí como en el Hospital de Badalona y en el centro Soci-sanitari de El Carme siempre me trataron muy bien, jamás voy a olvidarlo. En mi país no me hubiera podido pagar ni el suero que me ponían cada día. Le cogí miedo a fumar y beber, ahora fumo 3 cigarros cada día, lo quiero dejar. Cuando estaba acostado en la cama del hospital o la clínica y me veía todo cubierto con sábanas blancas me asustaba mucho por las

noches. Cuando uno muere en mi país te cubren con 6 metros de tela blanca, por ello me veía como muerto y tenía que salir de la cama para sentirme vivo. Ahora todo ha cambiado, he vuelto a nacer, tengo ganas de hacer música, música de esperanza, que invite a vivir, que cuente todo lo vivido desde que marché de mi país, que hable de mi terrible experiencia con la TB... Estoy muy agradecido con el sistema sanitario catalán y especialmente con el personal sanitario y de asistencia social, agentes comunitarios de salud incluidos³, que me han ayudado en todo este proceso; gracias a ellos he salvado mi vida, en mi país hubiese muerto y no estaría contando lo que ahora os cuento... Cumpliendo el tratamiento me he curado como pasa en Europa⁴. Amo la vida... Bob Marley me inspira, muchas gracias por todo.

Bibliografía

1. Martínez-Lirola M, Jajou R, Mathys V, Martin A, Cabibbe AM, Varela A, *et al.* Integrative transnational analysis to dissect tuberculosis transmission events along the migratory route from Africa to Europe. *J Travel Med.* 2021; 28(4):taab054. doi: 10.1093/jtm/taab054.
2. Seminario A, Anibarro L, Sabrià J, García-Clemente MM, Sanchez-Montalban A, Medina JF, *et al.* Study of the Diagnostic Delay of Tuberculosis in Spain. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;57(6):440-2. doi: 10.1016/j.arbr.2021.04.006.
3. 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;12:158. doi: 10.1186/1471-2458-12-158.
4. Jové N, Masdeu E, Bruguera S, Millet JP, Ospina JE, Orcau A, *et al.* Threats and Interventions During the Treatment of Tuberculosis in an Inner-city District. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021 May;57(5):330-337. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.025.

Organizado por

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



Barcelona,
13 y 14 de
Noviembre de
2023

XXVII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

TB y VIH

Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR

Estrategias para mejorar el control de la TB

Estudios en curso

Estudio de contactos I

Estudio de contactos II

Microbiología

Aspectos sociales



Unidad de Investigación en Tuberculosis de
Barcelona

Programa XXVII Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis

13 de noviembre de 2023

- 9,00-11,00 h **MESA: VIH y TB**
Moderadores: Elisabeth Deig, Esteban Martinez
Modern antiretroviral therapy and tuberculosis
Nathalie De Castro
Tuberculosis and HIV: Focus on Eastern Europe
Christian Kraef
Evaluation of the Effect on Quantiferon kinetics of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals: WHIP3TB study
Dinis Nguenha
Mycobacterium avium y VIH. Actualización en personas con VIH
Maria Velasco
- 11,00-11,30 h **Pausa**
- 11,30-13,30 h **MESA: Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR**
Moderadores: Cristina Vilaplana, Josep M. Miró
Shortening the treatment of sensitive TB
Susan Dorman
Ensayos clínicos en TB MDR/XDR
Adrián Sánchez-Montalvá
Tratamiento corto de la TB no grave en niños. Revisión de la literatura y descripción de nuestra experiencia
Antoni Noguera
Documento de consenso TBnet sobre las implicaciones clínicas del uso de pruebas moleculares para detectar el perfil de M. tuberculosis de resistencias a fármacos
José Domínguez
- 13,30-15,00 h **MESA: Estrategias para mejorar el control de la TB**
Moderadores: Joan A. Caylà, Virginia Pomar
Efectividad de un centro de tratamiento de poblaciones vulnerables con TB en Catalunya
Mario Bravo

Target drug monitoring in the treatment of Tuberculosis

Samiksha Ghimire

Conferencia especial: Worldwide Tuberculosis Control: Status, Prospects, and Lessons for Global Health

Tom Frieden

15,00-16,00 h Comida

16,00-18,00 h MESA: Estudios en curso o finalizados

Moderadores: Eva Tabernero, Alberto García-Basteiro

Vesículas extracelulares y tuberculosis: nuevas herramientas para diagnosticar y tratar la enfermedad

Rafael C. Prados-Rosales

Resultados cohorte prospectiva STAGE TB

Arantxa Romero

Xpatial-TB: estudio de contactos basado en parámetros espaciales y resultados microbiológicos en un distrito de alta carga de TB

Belén Saavedra

La situación de la ITL en las prisiones de Catalunya

Neus Solé

14 de noviembre de 2023

09,00-10,50 h MESA: Estudio de contactos I

Moderadores: Àngels Orcau, Celia Cols

Papel del médico. Descripción de un caso complicado. El ECC en la práctica diaria

M. Luiza de Souza

Papel de la Enfermería de la Unidad Clínica de Tuberculosis y el papel de la enfermera de Salud Pública

Amparo Grijota, Pere Simón

El EECC del Programa Integrado de Tuberculosis de la SEPAR

José A. Gullón

Recomanacions per al cribatge de la ITL a Catalunya

Sandra Pequeño

10,50-11,20 h **Pausa**

11,20-13,15 h **MESA: Estudio de contactos II**

Moderadores: Miguel Santín, Pere J. Cardona

¿Qué se espera en el estudio convencional de contactos de los estudios de genómica?

Juan Bellido

Contribución de la secuenciación masiva en la investigación de brotes de tuberculosis animal

Bernat Pérez de Val

TB-SEQ: epidemiología genómica de la TB en Catalunya. Aplicabilidad de la WGS. Brote de TB en una escuela

Raquel Prieto, Verónica Saludes, Elisabeth Sicart

Genómica rápida y epidemiología refinada: un tándem sinérgico

Darío García de Viedma

13,15-15,00 h **MESA: Microbiología**

Moderadores: Fernando Alcaide, Montserrat Garrigó

Actividad de combinaciones de antibióticos y agentes antibiofilm frente a *M. avium complex*

Julià González

Evaluación del Xpert MTB/Rif ultra en el diagnóstico de la TB EP

M. Teresa Tórtola

Aplicaciones de la secuenciación del genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis* para la predicción de resistencias a antibióticos en muestras de Mozambique

Carla Mariner

Aspectos Microbiológicos y biomarcadores de curación

Juan Espinosa

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

16,00-18,00 h **MESA: Aspectos sociales**

Moderadores: M^a Ángeles Jiménez, Xavier Casas

Paciente con gran retraso diagnóstico. ¿Cómo he vivido la TB?

Ila Zaion / Jesús Ospina

Diagnóstico precoz de la TB en la atención primaria

Núria Gispert-Saüch, Carme Saperas

Brote de TB MDR de 10 casos en población africana

Sarai Quirós, Laura Herrera

Epidemiología, prevención y manejo de la discapacidad asociada a TB

Olena Inanova

DÍA 13

MESA: VIH y TB

Moderadores: **Elisabeth Deig.** *Jefa del Servicio de Medicina Interna. Hospital de Granollers. Granollers.*

Esteban Martínez. *Consultant Senior. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic –IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona..*

Modern antiretroviral therapy and tuberculosis

Nathalie De Castro

Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital de Sant Louis. París.

Correspondence:

Nathalie De Castro

E-mail: nathalie.de-castro@aphp.fr

Tuberculosis (TB) remains the leading cause of death among people with Human Immunodeficiency Virus (HIV), representing up to 30% of AIDS related deaths worldwide. In people with HIV (PWH) with TB, management of treatment-related adverse events is more complex because antiretroviral therapy (ART) and drugs used for TB treatment share common side effects and because it is not always easy to identify the causative drug in case of rash or hepatotoxicity. Also, drug-drug interactions between antiretrovirals and the combination of drugs used to treat TB, especially rifampicin, leave only few options for ART.

Based on the results of the Phase 2 INSPIRING trial, the latest World Health Organization (WHO) guidelines for low and middle-income countries (LMICs), recommend to use the second-generation integrase strand transfer inhibitor (INSTI) dolutegravir for all PWH since 2018 and to double the dose in case of tuberculosis^{1,2}. Until then, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) efavirenz was the drug of choice, in association with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) for ART in PWH treated for tuberculosis³. European and US guidelines recommend to use dolutegravir, raltegravir or efavirenz-based ART.

INSTI-based regimens, despite high anti-viral efficacy in patients without tuberculosis, have lower rates of virological suppression at week 48 than efavirenz-based regimens in patients with tuberculosis^{2,4}. The INSPIRING non-comparative, open-label, randomised trial evaluated dolutegravir 50 mg twice daily and efavirenz 600 mg once daily in adult PWH with TB. Of

note, participants with CD4 counts $<50/\text{mm}^3$ were not eligible and almost all participants had pulmonary, pleural or mediastinal tuberculosis. The rates of viral suppression were similar between the two groups, 75% (52/69) and 82% (36/44) in the dolutegravir and efavirenz arms, respectively². The ANRS 12300 Replate TB 2 trial is one of the few phase III non-inferiority trials evaluating virologic efficacy of ART in PWH with TB and the only non-inferiority trial to evaluate an INSTI-based regimen in this context. The trial failed to show the non-inferiority of a raltegravir based-regimen compared with an efavirenz-based regimen in terms of virological suppression at week 48. Participants with baseline HIV-1 RNA $<100,000$ copies/mL at baseline had 75% rates of virologic success in the raltegravir arm and 71% in the efavirenz arm compared to 45% and 61% for those with baseline HIV-1 RNA $\geq 500,000$ copies/mL⁴.

Mortality in patients with CD4 T-cell counts $<50/\text{mm}^3$, is reduced in those initiating ART 2 weeks after starting TB treatment as compared to those who initiated ART 4 to 8 weeks after TB treatment initiation in several studies⁵. These results were key to shape the recommendation to start ART 2 weeks after anti-tuberculosis treatment initiation in patients with CD4 counts $<50/\text{mm}^3$. The benefits in patients with CD4 counts $\geq 200/\text{mm}^3$ were not demonstrated in these trials, consequently, ART could be delayed in such patients but no later than 8 weeks after the beginning of TB treatment¹. More recently, this recommendation was changed in the era of universal treatment and it is now recommended to initiate ART within 2 weeks of antituberculosis

therapy in all PWH with tuberculosis regardless of CD4 counts, except for TB meningitis.

In the context of HIV/TB co-infection, to date, efavirenz-based ART remains the best treatment if we look at virologic outcomes and no other option has been validated in a non-inferiority trial. However, Dolutegravir-based regimens have several advantages as it has a better tolerance profile and is more robust with higher barrier to resistance and forgiveness. In LMICs where resistance monitoring is difficult, these are important advantages, and this explains why dolutegravir replaced efavirenz. We need to continue to evaluate new ART combinations for PWH with TB in phase III trials, especially with the advent of new ART formulations as long-acting injectables and new TB treatments. In the meanwhile, data from large cohorts in LMICs should provide insights on the efficacy of dolutegravir-based ART, the now standard of care as per WHO guidelines in LMICs.

Bibliography

1. WHO | Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. WHO. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>
2. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:549-56.
3. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet A-M, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:303-12.
4. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, Messou E, Eholié S, N'takpe J, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:813-22.
5. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-81.

Tuberculosis and HIV: Focus on Eastern Europe

Christian Kraef

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Rigshospitalet. University of Copenhagen. Dinamarca.

Correspondence:

Christian Kraef

E-mail: christiankraef@googlemail.com

Introduction

Tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection remain a critical public health concern worldwide. However, Eastern Europe faces a unique set of challenges in managing this dual epidemic. This presentation aims to provide an overview of the epidemiology, standards of health care and opportunities for improvement, and the impact of the war in Ukraine. We also discuss the implications for necessary actions on a policy and health care level locally, nationally and supra-nationally.

Global and regional epidemiology

Tuberculosis (TB) continues to be the preeminent infectious cause of global mortality, eclipsed only momentarily by COVID-19. In 2021, a staggering 10.6 million novel TB cases and 1.6 million TB-related fatalities were documented, with 187,000 of those occurring in People with HIV¹. The global TB burden remains markedly disproportionate, with eight high-incidence nations within Southeast Asia, Africa, and the Western Pacific collectively representing two-thirds of the overall caseload. Notably, the World Health Organization (WHO) European Region

has demonstrated a consistent downtrend in TB cases since 2000, culminating in a cumulative 25% reduction during the 2015–2020 timeframe, surpassing the goals of their 2020 End TB strategy. Nevertheless, the persistent challenges in this region primarily reside in Eastern Europe and the former Soviet Union nations, typified by a high prevalence of multi-drug-resistant (MDR)-TB and elevated rates of TB/HIV coinfection. These countries register the world's highest per capita disability-adjusted life years (DALYs) loss due to MDR-TB at 290.7 DALYs/100,000 population². Concurrently, the prevalence of HIV among new and recurrent TB cases ranges between 20-50%¹. Within Eastern Europe, people with HIV afflicted by TB face a one-year mortality rate of up to 30%, while 10-year mortality rates can reach 60% in certain populations³. Key contributory factors encompass HIV-related stigma and discrimination, rampant injecting drug use, fragmented healthcare infrastructures beset by diagnostic and therapeutic access constraints, insufficient support for antiretroviral and anti-TB adherence, and a dearth of legalized or accessible opioid substitution therapy (OST). Furthermore, the confluence of poverty and the penitentiary environment in former Soviet Union countries has served as a crucible for the TB, HIV, and hepatitis C syndemic⁴.

Standard of care and opportunities across different countries

Within Eastern Europe, the landscape of TB/HIV healthcare standards, legal frameworks, and policies exhibits significant heterogeneity. Certain nations, particularly within Central Eastern Europe, have achieved substantial reductions in both TB incidence and mortality rates among People with HIV. Conversely, within the former Soviet Union, and notably in Russia—where 70% of the region's People with HIV are situated—progress in this regard has lagged. Consequently, addressing these multifaceted challenges necessitates a country-specific political commitment towards the prioritization of integrated, person-centered TB, HIV, and HCV services co-located within a single facility. Equally imperative is the unrestricted provision of OST for all individuals engaged in injecting drug use, coupled with antiretroviral treatment adherence support, the widespread availability of TB drug-susceptibility testing, including rapid molecular tests. Further, isoniazid preventive therapy, affordable pharmaceuticals (ideally free of charge) for (MDR-)TB and HIV, and the establishment of a well-resourced and proficient healthcare workforce are important⁴. Simultaneously, the advent of novel diagnostic test, exemplified by the Urine-LAM test, and notably, shorter all-oral regimens for (MDR-)TB treatment, holds the potential to catalyze a transformative shift in TB/HIV outcomes, provided they are comprehensively integrated and implemented on a broad scale⁵.

War in Ukraine and displaced populations

The enduring conflict in Ukraine has exacted a profound toll on the healthcare infrastructure and services within the region. Prior to the onset of hostilities, Ukraine had been making significant strides in enhancing its HIV and TB healthcare systems. Nevertheless, the displacement of populations, the disruption of vital supply chains, and the weakening or outright destruction of healthcare infrastructures have, almost certainly, catalyzed a surge in the prevalence of HIV and TB infections. Concurrently, the migration of individuals from Ukraine has mandated European nations, especially those in close geographic proximity, to assume the responsibility of ensuring the provision of adequate healthcare services for these displaced populations, with a specific focus on addressing the challenges posed by TB and HIV.

Conclusions

TB and HIV in Eastern Europe remain major public health challenges. While progress has been made in Central Eastern Europe, significant gaps persist in particular in countries of the former Soviet Union, requiring concerted efforts at local, national, and supranational levels. Locally, strengthen healthcare infrastructure and workforce, improve access to diagnostics and treatment, and reduce stigma associated with TB and HIV. On the national level allocate sufficient resources to TB and HIV programs, implement integrated care models and enhance collaboration between healthcare sector and legalize and/or enable universal access to OST. On the supranational level foster regional cooperation, share best practices, and support countries affected by external factors, such as the Ukrainian war.

Bibliography

1. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Menzies NA, Allwood BW, Dean AS, Dodd PJ, Houben RMGJ, James LP, *et al*. Global burden of disease due to rifampicin-resistant tuberculosis: a mathematical modeling analysis. *Nat Commun*. 2023 Oct 4;14(1):6182.
3. Kraef C, Bentzon A, Roen A, Bolokadze N, Thompson M, Azina I, *et al*. Long-term outcomes after tuberculosis for people with HIV in eastern Europe. *AIDS*. 2023 Jul 28;
4. Kraef C, Bentzon A, Skrahina A, Mocroft A, Peters L, Lundgren JD, *et al*. Improving healthcare for patients with HIV, tuberculosis and hepatitis C in eastern Europe: a review of current challenges and important next steps. *HIV Med*. 2022 Jan;23(1):48-59.
5. Mirzayev F, Viney K, Linh NN, Gonzalez-Angulo L, Gegia M, Jaramillo E, *et al*. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J*. 2021 Jun;57(6):2003300.

Evaluation of the Effect on Quantiferon kinetics of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals: WHIP3TB study

Dinis Nguenha

Médico Investigador. Centro de Investigación en Salud de Manhica. Mozambique.

Correspondence:

Dinis Nguenha

E-mail: dinis.nguenha@manhica.net

Tuberculosis (TB) is the most important cause of death from an infectious disease, and has enormous social and economic impact. There were estimated 10.6 million new cases of TB in 2021, and 1.6 million people died, including 187,000 HIV-positive individuals¹. A quarter of the global population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), which is a precursor to TB disease and an important threat to TB control².

TB infection (TBI) is a state with few bacilli in a dormant stage³. Although TBI testing is not a requirement for initiating preventive treatment (PT) in people living with HIV (PLHIV), those who have a positive test for TBI are at higher risk of developing active TB and will have a greater benefit from the therapy than those who have a negative TBI test^{4,5}.

However, TBI management is a complex process and several issues hamper the successful completion of the entire cascade of care. In particular, testing for TBI has been associated with larger losses in follow up during case management⁶. More evidence is necessary on the benefits of TBI testing, not only for case detection, but also for determining risk of progression and, potentially, monitoring PT outcomes.

The Interferon- γ release assays (IGRAs), appeared as a more reliable tool to substitute TST. This is an *in-vitro* diagnostic test which uses a peptide cocktail simulating ESAT-6 and CFP-10 proteins from *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC). These antigens stimulate cells that release IFN- γ that is quantified as measure of response against MTBC⁷. Apart from detecting TBI cases, new studies are focusing on the use of IFN- γ as a biomarker of preventive therapy success^{8,9}. Recent prevention of infection vaccine trials, postulate that an IGRA reversion following an initial conversion might mean that the infection was transient and that several consecutive IGRA positive results would be compatible with a persistent TB infection¹⁰.

However, reports on the utility and meaning of conversions (infection) and reversions (treatment success) are heterogeneous

in study design, population, and in accounting for confounding factors. Changes in IFN- γ levels after TBI treatment remain controversial¹¹ and data on the long-term IFN- γ responses after PT are limited, mainly among HIV-positive patients¹².

Furthermore, the novel QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), unlike the previous QFT contains two different tubes that stimulate both, CD4 and CD8 response, increasing sensitivity of this test, especially among those with impaired immune response.

Using data of the WHIP3TB drug preventive trial, we evaluated whether different regimens of PT influence the kinetics of the T-cell IFN- γ responses to Mtb specific antigens in a high burden TB and HIV area.

Preliminary results will be presented at the XXVII UITB's international conference on TB.

Bibliography

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022. Geneva, 2022.
2. Wang W, Chen X, Chen S, *et al*. The burden and predictors of latent tuberculosis infection among elder adults in high epidemic rural area of tuberculosis in Zhejiang, China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1-9.
3. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe*. 2021;17:1-12.
4. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland, 2018.
5. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 368. doi:10.1136/bmj.m549.
6. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1269-78.
7. Qiagen. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA Package Insert. 2019.
8. Yang Q, Ruan Q, Liu X, *et al*. Preventive tuberculosis treatment effect on QuantiFERON TB-Gold in-tube testing in a high tuberculosis-endemic country: A clinical trial. 2020. doi:10.1016/j.ijid.2019.11.023.

9. Fiore-Gartland A, Carpp LN, Naidoo K, *et al.* Considerations for biomarker-targeted intervention strategies for tuberculosis disease prevention. *Tuberculosis*. 2018;109:61-8.
10. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, *et al.* Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*. 2018;379:138-49.
11. Clifford V, He Y, Zufferey C, Connell T, Curtis N. Interferon gamma release assays for monitoring the response to treatment for tuberculosis: A systematic review. *Tuberculosis*. 2015;95:639-50.
12. Khawcharoenporn T, Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Apisarnthanarak A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for Tuberculosis Prevention in HIV-Infected Patients. 2017.

***Mycobacterium avium* y VIH. Actualización en personas con VIH**

María Velasco Arribas

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.

Correspondencia:

María Velasco

E-mail: mvarribas@gmail.com

La infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en personas con VIH ha disminuido notablemente desde la introducción de la terapia antirretroviral (TAR) eficaz. Sin embargo, las enfermedades por micobacterias no tuberculosas todavía ocurren en personas que viven con VIH, aunque la incidencia ha caído a ≤ 2 casos por 1.000 personas-año entre las personas en tratamiento, partiendo de unas cifras en los años 90 de más de 40% afectados entre aquellos con recuentos de CD4+ < 50 células/ μ l. Es bien conocido que el riesgo de infección por MAC en personas con VIH aumenta a medida que el recuento de CD4 desciende por debajo de 50 células/microL, aunque existen otros factores de riesgo como la replicación viral persistente, algunas comorbilidades o la manipulación respiratoria previa como la realización de broncoscopia entre otros. En un estudio observacional realizado después del año 2.000 en pacientes con MAC, se observó que la mayoría de los casos se concentraban en grupos subrepresentados, en pacientes con inicio tardío del tratamiento antirretroviral o con mala vinculación al cuidado sanitario. Por otro lado, el riesgo de MAC no parece variar según el sexo, el origen étnico o la vía de transmisión. Sin embargo, el riesgo sí puede variar según la ubicación geográfica, siendo más frecuente el diagnóstico en los Estados Unidos que en Europa. En este sentido, se han comunicado tasas más altas de MAC diseminado en países con más recursos en comparación con países con recursos limitados (10 a 22% versus 2 a 3%). Por último, los pacientes con MAC diseminado también pueden tener

una predisposición genética a la infección; en concreto se ha encontrado asociación de la enfermedad con mayor frecuencia de HLA de clase II (DRB1, DQB, DM).

Todavía se siguen comunicando casos aislados de infección por MAC en personas con VIH, sobre todo en relación con reconstitución inmune o presentaciones atípicas o graves como infartos esplénicos. También se han analizado las características clínicas y microbiológicas de la infección por las micobacterias no tuberculosas (MNT), incluida MAC, en personas con VIH en países asiáticos. Una cohorte retrospectiva en Corea del Sur de más de 10 años (inclusión de diagnosticados entre enero de 2000 y marzo de 2021) incluyó un total de 34 casos, siendo el MAC el más frecuente. Fue más habitual presentación pulmonar de las MNT que la extrapulmonar (58,8% versus 41,2%) y la localización extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar (64,3%). La afectación extrapulmonar se asoció con pacientes más jóvenes (37,0 frente a 49,0 años). El recuento medio de células CD4+ en el momento del diagnóstico de la enfermedad NTM fue de 186,6 células/ μ l (rango: 1-1394) y el 26,5% de pacientes tenían cargas virales completamente suprimidas en el momento del diagnóstico de la enfermedad NTM, evidenciando que la infección puede aparecer también entre los pacientes bien suprimidos. Todos los aislados de MAC en esta cohorte fueron sensibles a la claritromicina, pero las tasas de resistencia a moxifloxacino, linezolid, etambutol y rifampicina fueron del 75%, 37,5%, 12,5% y 12,5%, respectivamente. La duración media del tratamiento

fue de 17 meses y la tasa de mortalidad alcanzó la cifra nada desdeñable del 8,8%.

Por último, la recomendación de profilaxis ha cambiado desde hace unos años. Un estudio de cohortes realizado en 2014 con pacientes que habían tenido al menos una determinación de CD4+<50 células/μl evidenció que la incidencia de MAC no difirió significativamente entre los grupos que tomaban o no profilaxis si estaban recibiendo TAR (3,4/100 personas-año versus 0,8/100 personas-año). En base a este estudio, se modificaron los criterios para la profilaxis primaria de MAC, y actualmente sólo está indicada en pacientes sin TAR inmediato y recuentos de células CD4 <50 células/μl, utilizando azitromicina semanal (la claritromicina o macrólidos son una alternativa a azitromicina). El tratamiento se interrumpe cuando los pacientes inician TAR eficaz.

Bibliografía recomendada

1. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, *et al.* Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1426-1432. doi: 10.1177/0956462417713432. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592210.
2. Lee EH, Chin B, Kim YK, Yoo JS, Choi YH, Kim S, *et al.* Clinical characteristics of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV/AIDS in South Korea: A multi-center, retrospective study. *PLoS One*. 2022 Nov 10;17(11):e0276484. doi: 10.1371/journal.pone.0276484. PMID:36355915; PMCID: PMC9648836.
3. Marochi-Telles JP, Muniz R Jr, Sztajn bok J, Cosme-de Oliveira A. Disseminated Mycobacterium avium on HIV/AIDS: Historical and Current Literature Review. *AIDS Rev*. 2020;22(1):9-15. doi: 10.24875/AIDSRev.20000104. PMID: 32167509.
4. Lange C, Böttger EC, Cambau E, Griffith DE, Guglielmetti L, van Ingen J, *et al.*; expert panel group for management recommendations in non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):e178-e190. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00586-7. Epub 2022 Jan 25. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar;22(3):e73. PMID: 35090639.
5. Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients With Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992-2015. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jun 6;4(3):ofx120. doi: 10.1093/ofid/ofx120. PMID: 28748197; PMCID: PMC5522579.

MESA: Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR

Moderadores: **Cristina Vilaplana.** *Unitat de Tuberculosi Experimental. Fundació i Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Josep M. Miró. *Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.*

Shortening the duration of treatment for drug-susceptible pulmonary TB

Susan Dorman

Enfermedades Infecciosas. Tuberculosis Trials Consortium. Estados Unidos.

Correspondence:

Susan Dorman

E-mail: dorman@musc.edu

Shortening the duration of treatment required for cure has been a priority since the advent of combination TB chemotherapy over 70 years ago. Potential advantages of shorter treatment durations (that achieve cure) include, for patients, improved adherence and treatment completion along with faster time to resolution of symptoms and transmissibility. Shorter treatment durations could also reduce TB program costs, especially in the context of directly-observed therapy. This session will address several contemporary issues in the arena of treatment shortening for drug-susceptible TB.

From a biological perspective, shortening treatment duration requires incorporation of agents with increased anti-*M. tuberculosis* activity, particularly sterilizing activity. Prior TB regimen development strategies typically focused on impact of addition of a single drug to a regimen. While intuitive, this strategy is inherently inefficient, especially when multiple new drug candidates merit assessment. Innovative approaches to regimen development including systems models that bridge pre-clinical and clinical phases are helping to advance the field.

Incorporation of stratified medicine principles is another approach to shortening the duration of TB treatment for most people with TB. Empiric and modeled data show that a high proportion of TB patients can be cured with less than 6 months of standard therapy. Risk stratification tools for selecting optimal treatment durations have recently been developed¹. The “SPECTRA TB” trial aims to formally test stratified medicine approaches to TB care, using pragmatic and readily available markers for risk

stratification². The SPECTRA TB strategy aims to match the right patient with the right regimen for the right duration towards the objectives of minimizing toxicity, maximizing tolerability, and thereby increasing treatment completion rates while maintaining excellent cure rates.

The high intrinsic efficacy of the standard 2HRZE/4HR regimen and the relatively slow pace of clinical response to TB treatment present obstacles with regard to trial design and conduct. The recently completed S31/A5349 phase 3 regimen-comparison trial of rifapentine-based regimens and the TRUNCATE-TB phase 2-3 strategy comparison trial offer different perspectives on design and implementation of TB treatment shortening trials^{3,4}.

Whereas “treatment shortening” has been the key objective of TB therapeutics developers and trialists, there are other important factors in developing holistically successful TB treatments. Some of these factors center on the experience of people with TB and include time spent feeling unwell from treatment side effects, type of side effect and qualitative experience of the side effect, and time spent engaging with the healthcare system for monitoring⁵. Strategies for incorporating these aspects of care into treatment studies will be explored.

Bibliography

1. Imperial MZ, Phillips PPJ, Nahid P, Savic RM. Precision-enhancing risk stratification tools for selecting optimal treatment durations in tuberculosis clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204 (9):1086-96.

2. Therapeutics Trials & Pharmacokinetics. Available in: <https://tb.ucsf.edu/therapeutics-trials-pharmacokinetics> (accessed 16 October 2023).
3. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705-18.
4. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *New Engl J Med.* 2023;388(10):873-87.
5. Rucsineanu O, Agbassi P, Herrera R, Low M, McKenna L, Stillo J, et al. Shorter TB treatment regimens should be safer as well. *Public Health Action.* 2023;13(3):104-6.

Avances en tuberculosis multiresistente

Adrián Sánchez-Montalvá

Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Correspondencia:

Adrián Sánchez Montalvá

E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

Las bacterias son organismos procariotas con una gran capacidad de adaptación de diferentes entornos. Expuestos a situaciones adversas capaces de adquirir nuevas habilidades que les permiten sobrevivir en entornos hostiles, y traspasar estas nuevas características a su descendencia. Las sustancias bactericidas o bacteriostáticas existen de forma natural hace millones de años, y el ser humano ha sido capaz de modificarlas para combatir las infecciones. El uso de los antibióticos genera un estrés en las bacterias que, en su afán de supervivencia, desarrollan mecanismos para limitar su acción. El agente causal de la tuberculosis (TB), el *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de disponer de un genoma bastante conservado y ser menos ágil en el desarrollo de mutaciones, ha sido capaz de desarrollar resistencia a los fármacos más utilizados en su tratamiento. La TB multiresistente (TB MDR), se define como aquella TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniacida, representa una amenaza para el control de la TB a nivel global¹. A nivel programática, la resistencia a rifampicina se diagnóstica utilizando técnica a amplificación de ácido nucleicos, ya que la región que codifica resistencia a rifampicina está muy conservada. La gran mayoría de las personas con TB resistente a rifampicina (RR) tienen asociada resistencia a

isoniacida. En la mayor parte de los estudios sobre TB MDR el término TB MDR y TB RR se usa indistintamente, y los tratamientos a nivel programático no suelen diferir. De las personas con TB MDR solo tercio de ellas iniciaban un tratamiento adecuada, y de estas solo un 50-60% de ellas completaban el tratamiento². El tratamiento de la TB MDR ha ido variando a lo largo de los años, hasta el 2016 el tratamiento de la TB pulmonar MDR se basaba en el uso de fármacos inyectables (aminoglucósidos o capreomicina) administrados entre 18-24 meses, y la resistencia a estos fármacos se utilizaba para definir las TB como extremadamente resistentes. A partir del año 2016, la organización mundial de la salud recomendó por primera un tratamiento acertado para las personas con TB pulmonar MDR (entre 9-12 meses), sin embargo, todavía incluían una fase intensiva con fármacos inyectables, fluoroquinolonas y dosis alta de isoniacida (a pesar de ser cepas con resistencias de alta nivel)³.

La aparición fármacos antituberculosos orales con nuevos mecanismos de acción, como la bedaquilina y la delamania / pretomanida, así como el reposicionamiento de fármacos como el linezolid y la clofazimina han revolucionado el tratamiento de las personas con TB MDR, obteniendo cifras de éxitos de tratamiento muy similares al de las personas con TB multisensible. Con este

nuevo arsenal terapéutico fue posible diseñar tratamientos orales de duraciones inferiores a 12 meses⁴. Nuevos ensayos clínicos y estudios observacionales han permitido optimizar el tratamiento de las personas con TB MDR. Actualmente, disponemos de evidencia suficiente para poder recomendar un tratamiento de 6-9 meses para las personas mayores de 14 años con TB pulmonar MDR basados en bedaquilina, pretomanida / delamanida y linezolid, con la suplementación fluoroquinolonas o clofazimina para mejorar las tasas de éxito de tratamiento, sin comprometer las interrupciones de tratamiento secundarias a eventos adversos graves. La suplementación con fluoroquinolonas estará determinada por sensibilidad de la cepa de *M tuberculosis*, ya sea por métodos fenotípicos (preferibles) o genotípicos. En caso de resistencia a fluoroquinolonas demostrada o altamente probable, el tratamiento se podría realizar con los 3 fármacos durante 6 meses, con la suplementación condicional de clofazimina. La mayor parte de los ensayos clínicos en TB MDR se han realizado con pretomanida, sin embargo, disponemos de evidencia para poder apoyar la sustitución de esta por delamanida, sin perjudicar la eficacia y manteniendo el mismo perfil de seguridad⁵.

Estas recomendaciones se suelen extrapolar para personas con TB extrapulmonares MDR, sin embargo, habría que considerar pautas alternativas en el caso de la TB del SNC o TB ósea debido a las características de farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos que componen el esquema.

Recomendamos que el manejo y seguimiento de las personas con TB MDR se realice por Unidades especializadas con experiencia (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En el caso de no poder utilizar los esquemas propuestos se deberá personalizar el tratamiento de acuerdo a las alergias, interacciones, perfil de seguridad, tipo de tuberculosis y anti-biograma (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Las personas con una TB pulmonar que conviven con la infección por VIH pueden utilizar el mismo esquema de tratamiento, aunque se deberá prestar atención a las posibles interacciones farmacológicas. En mujeres embarazadas y lactantes se puede utilizar el mismo esquema de tratamiento, aunque la evidencia es muy escasa, y siempre que sea posible se deberá utilizar una alternativa a las fluoroquinolonas, o recomendar una pauta sin fluoroquinolonas.

Bibliografía

1. Espinosa-Pereiro J, Sánchez-Montalvá A, Aznar ML, Espiau M. MDR Tuberculosis Treatment. *Med Kaunas Lith*. 2022 Jan 26;58(2):188.
2. Aznar ML, Rando Segura A, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, et al. Treatment Outcomes and Adverse Events from a Standardized Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Sep;101(3):502–9.
3. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017Mar;49(3):1602308.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 Feb 3]. 99 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>
5. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022 Jun 29;76(3):e938-946.

Tratamiento corto de la tuberculosis no grave en niños. Revisión de la literatura y descripción de nuestra experiencia

Antoni Noguera-Julian

Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Servei de Malalties Infeccioses i Patologia Importada, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@hsjdbcn.es

Se estiman cada año más de un millón de nuevos casos y alrededor de 200.000 muertes por tuberculosis (TB) en menores de 15 años. Los regímenes de tratamiento de la TB pediátrica que utilizamos se han extrapolado del enfermo adulto e incluyen un mínimo de 6 meses de terapia. Sin embargo, la mayoría de niños con TB tienen enfermedad paucibacilar y no grave y, probablemente, se podrían beneficiar de regímenes más cortos.

El ensayo clínico SHINE demostró recientemente resultados equivalentes entre 4 y 6 meses de tratamiento antiTB en niños, de 3 meses a 16 años, con TB pulmonar o ganglionar sintomáticas no graves utilizando, además, los nuevos comprimidos dispersables de dosis fija. Los criterios de inclusión fueron: 1) baciloscopia negativa; 2) enfermedad pulmonar confinada a un lóbulo, no cavitada, no miliar, sin pleuritis complicada, ni obstrucción bronquial clínicamente significativa; 3) y/o TB ganglionar periférica; y 4) por cepa sensible o presumiblemente sensible a los antiTB orales de primera línea. Se trató de un ensayo abierto y randomizado 1:1 a una duración de 2 o 4 meses de la fase de mantenimiento del tratamiento antiTB, consistente en isoniazida más rifampicina, en incluyó más de 1200 pacientes en India y tres países de África Subsahariana. Cabe destacar que el ensayo no excluyó a niños coinfectados por VIH, en quien también la pauta corta de tratamiento fue eficaz.

La pauta de tratamiento corto de la TB pediátrica fue incluida en la última versión de las Guías de la Organización Mundial de la Salud en 2022. Asimismo, también se incluye esta opción en la edición más reciente de las recomendaciones nacionales. En nuestro centro, adaptamos el protocolo local en septiembre de 2021 y, desde entonces, hemos tratado ya exitosamente a 17 pacientes con TB pulmonar no grave de acuerdo con los criterios de inclusión del ensayo SHINE con la pauta de 4 meses. Al comparar dichos pacientes con una serie histórica de 34 casos

que cumplían también los criterios de inclusión y que recibieron tratamiento durante 6 meses, no hubo diferencias en los resultados: observamos curación clínica en todos los casos, y no hubo recidivas de la TB, secuelas ni casos de muerte.

En los países de baja endemia TB en que se realiza estudio de contactos, la TB pediátrica se presenta en la mayoría de casos en formas incluso menos graves que en países de alta endemia, como los del ensayo SHINE. El diagnóstico se basa en el antecedente epidemiológico, una prueba inmunodiagnóstica positiva y las pruebas de imagen, pero a menudo el paciente se encuentra asintomático. Además, raramente los niños presentan comorbilidades que asocian peor pronóstico, como la desnutrición o la coinfección por VIH. En este contexto, los outcomes reportados son excelentes y es razonable suponer que 4 meses de tratamiento serían también suficientes. Datos recientes estiman que hasta dos tercios de los casos de TB pediátrica en España cumplen criterios de enfermedad no grave. Una diferencia fundamental entre el ensayo SHINE y nuestra experiencia es la utilización de los comprimidos combinados dispersables de dosis fija en el primero. Dichos comprimidos no estaban disponibles en España hasta el verano de 2023, cuando ha sido finalmente posible su importación y utilización por todos los hospitales del país.

En resumen, nuestros resultados en una serie pequeña de casos apoyan la utilización de la nueva pauta de tratamiento corto de la TB no grave también en niños de países de baja endemia.

Bibliografía recomendada

- Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, *et al.* Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98:460-9.
- Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Hernanz-Lobo A, Noguera-Julian A, Gamell A, López-Suárez A, Soriano-Arandes A, Espiau M, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of children with nonsevere tuberculosis in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42:837-43.
- Noguera-Julian A, Buonsenso D, McKenna L, Seddon JA, Ritz N. Availability of fixed-dose, child-friendly formulations of first-line tuberculosis drugs in Europe. *Eur Respir J.* 2021;58:2101196.
- Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala Ch, Palmer M, Kinikar A, *et al.* Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med.* 2022;386(10):911-22.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.

Documento de consenso TBnet sobre las implicaciones clínicas del uso de pruebas moleculares para detectar el perfil de *M. tuberculosis* de resistencias a fármacos

José Domínguez on behalf of TBnet and RESIST-TB

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. CIBER Enfermedades Respiratorias. Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia:

José Domínguez

E-mail: jadominguez@igtp.cat

La tuberculosis resistente a los medicamentos es un importante problema de atención sanitaria en todo el mundo. A pesar de que los métodos basados en cultivos se consideran el estándar de oro para las pruebas de susceptibilidad a los anti-tuberculosos, los métodos moleculares proporcionan información rápida sobre las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* asociadas con la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Será necesario desarrollar tres capacidades esenciales en relación con el tratamiento de la tuberculosis para controlar la enfermedad y al mismo tiempo minimizar la aparición de resistencia a los agentes actualmente disponibles: optimizar la composición del régimen, optimizar la duración del régimen y minimizar la toxicidad de los componentes del régimen.

A pesar del atractivo de una estrategia de régimen único para todos, tener un régimen único que pueda usarse para todos los pacientes con tuberculosis resistente a los medicamentos es difícil por varias razones. En primer lugar, siempre habrá pacientes que no puedan tolerar los agentes habituales y necesitarán regímenes individualizados que aborden su intolerancia. En segundo lugar, el desarrollo de resistencia a los nuevos antibióticos, aunque es de esperar que se minimice, nunca podrá impedirse por completo; por lo tanto, algunos pacientes necesitarán tratamiento con regímenes que no contengan algunos de los antibióticos

más eficaces, ya que los organismos que causan su enfermedad serán resistentes a estos antibióticos. En tercer lugar, en algunos pacientes, el uso concomitante de medicamentos, como agentes antirretrovirales, impedirá el uso de ciertos compuestos antimicrobianos debido a las interacciones entre fármacos. Finalmente, las mutaciones compensatorias y la epistasis hacen que las cepas clínicas resistentes sean diferencialmente susceptibles a diferentes agentes de segunda línea. Por lo tanto, es esencial una identificación rápida y precisa del patrón de susceptibilidad de la cepa infectante de *M. tuberculosis* de un paciente.

El documento de consenso se desarrolló sobre la base de una búsqueda exhaustiva de literatura, realizada por las redes TBnet y RESIST-TB, sobre el uso clínico de las pruebas de susceptibilidad a medicamentos moleculares. La revisión y la búsqueda de evidencia incluyeron búsquedas manuales en revistas y bases de datos electrónicas. El panel identificó estudios que vinculaban mutaciones en regiones genómicas de *M. tuberculosis* con datos de resultados del tratamiento. La implementación de pruebas moleculares para la predicción de la resistencia a los medicamentos en *M. tuberculosis* es clave. La detección de mutaciones en aislados clínicos tiene implicaciones para el tratamiento clínico de pacientes con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina, especialmente en situaciones en las que no se dispo-

ne de pruebas fenotípicas de susceptibilidad a los fármacos. Un equipo multidisciplinario llegó a un consenso sobre cuestiones clave relevantes para la predicción molecular de la susceptibilidad o resistencia a los medicamentos de *M. tuberculosis* y sus implicaciones para la práctica clínica.

La predicción molecular de la susceptibilidad y resistencia a los medicamentos de *M. tuberculosis* está revolucionando actualmente el tratamiento de los pacientes con tuberculosis, especialmente en entornos con una alta carga de MDR o tuberculosis resistente a la rifampicina. Las nuevas tecnologías permiten la secuenciación dirigida directamente de muestras clínicas, lo que ofrece la perspectiva de un tiempo de respuesta mucho más rápido que los métodos bacteriológicos convencionales, permitiendo el diseño de regímenes de tratamiento precisos para la tuberculosis resistente a la rifampicina o MDR. Junto con el despliegue de tecnologías de diagnóstico confiables para predecir de manera integral la susceptibilidad y resistencia a los medicamentos, la disponibilidad global de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos es igualmente importante.

El documento de consenso debería ayudar a los clínicos en el tratamiento de pacientes con tuberculosis, proporcionando orientación para el diseño de regímenes de tratamiento y optimizando los resultados.

Bibliografía recomendada

- WHO. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, *et al.* Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:e122–37.
- Molina-Moya B, Guglielmetti L, Bothamley G, van Leth F, Lange C, Dominguez J. Use and impact of molecular methods for detecting drug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:157–9.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, *et al.* Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23–63.

MESA: Estrategias para mejorar el control de la TB

Moderadores: **Joan A. Caylà.** *Presidente. Fundació de la Unitat de Investigació en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Virginia Pomar. *Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Efectividad de un centro de referencia para el tratamiento de poblaciones vulnerables con tuberculosis en Cataluña

Mario Bravo Masferrer, Joan Pau Millet, Hernán Vargas, Thaïs Balsera, Xavier Casas

Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Mario Bravo

E-mail: mario.bravo.masferrer@upc.edu

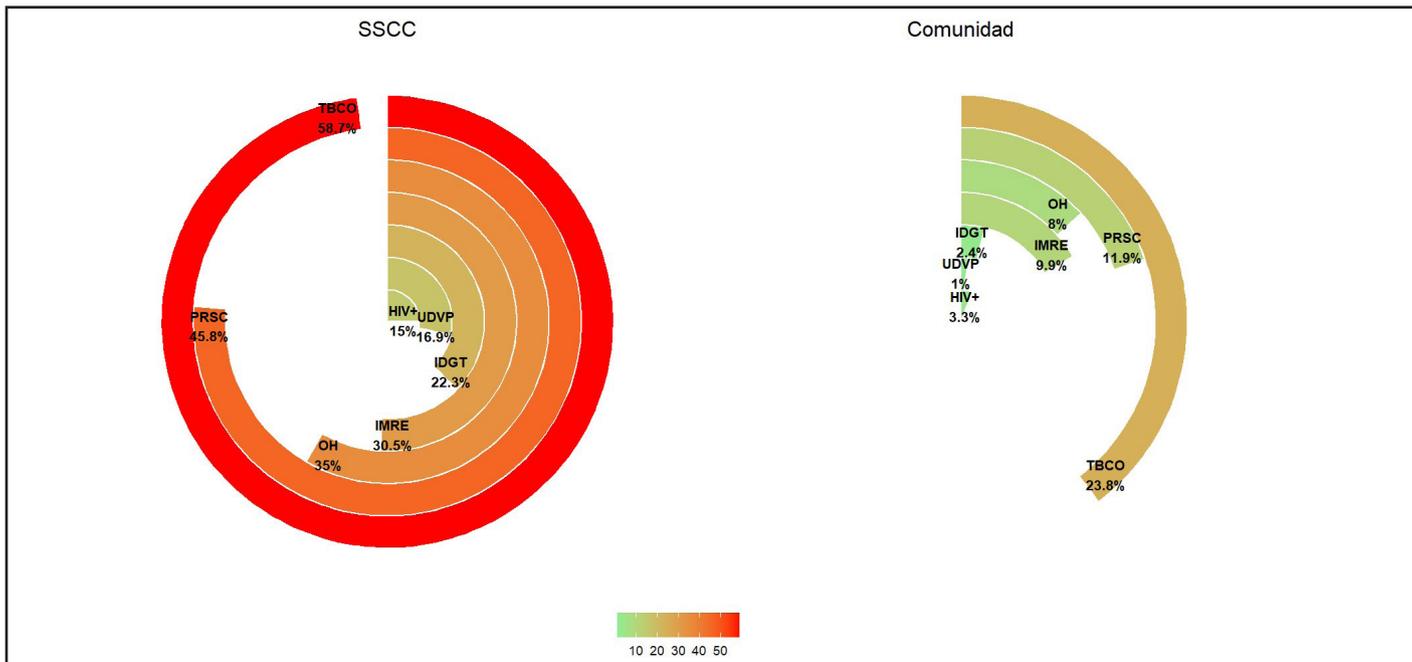
Serveis Clínics (SSCC)¹ es un centro sociosanitario de Catsalut especializado en el manejo clínico y social de casos complejos de tuberculosis (TB), siendo un referente para toda Cataluña desde 1993. Fue creado con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad y dar respuesta a la declaración de la OMS de la TB como una emergencia de salud pública a nivel global². SSCC se especializa en el tratamiento y cuidado de personas mayores, menores, coinfectadas con el VIH o con comorbilidades, así como en brindar tratamiento y acogida a personas vulnerables, sin hogar, inmigrantes recientes o usuarios de drogas, quienes conforman un grupo que se ha denominado *hard-to-reach* (difícil de alcanzar o incluir) debido a las dificultades para acceder desde el punto de vista sanitario y social³. En colaboración con los distintos agentes del programa de TB de Cataluña y Barcelona y en coordinación con salud pública, SSCC forma parte de una red sociosanitaria para garantizar el cumplimiento del tratamiento y el cuidado de personas, que a lo largo de los años se ha convertido en una pieza fundamental para tratar a personas vulnerables con TB. El objetivo de esta ponencia es visibilizar la importancia del centro para curar las personas vulnerables con TB en Cataluña.

El equipo de investigación de SSCC ha estudiado, en un proyecto colaborativo con la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (ASPB), las características sociodemográficas, hábitos tóxicos y factores de riesgo propios de las personas con TB tratadas en SSCC y, junto a ellos, los datos de los no ingresados de la ciudad de Barcelona como marco contextual. También se han buscado

asociaciones entre características y resultados de tratamiento no deseados para comprender el beneficio de ingresar en la clínica, además de analizar la situación epidemiológica de Cataluña y sus tendencias para estimar sus necesidades en un futuro próximo.

Como centro de referencia de pacientes complejos, SSCC muestra unas prevalencias de factores de riesgo de mal cumplimiento y hábitos tóxicos mucho más elevados de lo que presentan las personas tratadas en la comunidad de la ciudad de Barcelona (Figura 1). Además, el perfil de la persona con TB ingresada ha cambiado a lo largo de los años, disminuyendo la proporción de personas que se inyectan drogas (PID) y las personas con VIH de principios de siglo a un perfil con más precariedad social, nacido en países de alta incidencia de TB, con importantes barreras idiomáticas, con mayor dependencia social y funcional, entre otras características. En todos estos perfiles se detectan características asociadas a resultados de tratamiento no deseados, como pérdidas de seguimiento o mayor mortalidad, que indican alta dificultad para su abordaje. Centrándonos en los casos de la segunda década de siglo y estudiando independientemente los casos tratados exclusivamente en la comunidad de la ciudad de Barcelona se detecta como principal característica problemática la precariedad social, la cual muestra una asociación significativa tanto con la pérdida del paciente como con su defunción. Entre las personas ingresadas en SSCC, las características asociadas a un tratamiento no exitoso a principios de siglo eran ser VIH+ o

Figura 1. Características de los pacientes tratados en SSCC y los tratados en la comunidad de la ciudad de Barcelona entre los años 2000 y 2022.



TBCO: Tabaco; PRSC: Precariedad social; OH: Alcohol; IMRE: Inmigrante reciente; IDGT: Indigente; UDVP: Usuario de droga por vía parenteral.

PID. Estudiando las personas ingresadas en la segunda década de siglo, las características con asociación significativa a un resultado de tratamiento no deseado no aparecen, mostrando así, que los clásicos factores de riesgo asociados a incumplimiento no influyen al resultado del tratamiento del paciente ingresado en SSCC.

La evolución de los últimos años del perfil de personas con TB en Cataluña muestra una tendencia al alza en la proporción de pacientes con precariedad social llegando a máximos históricos en 2020 y con tendencia a seguir aumentando⁴. Siendo esta característica la principal problemática para la comunidad, el papel que puede desempeñar la clínica para tratar las personas más vulnerables resulta fundamental para avanzar hacia el mejor control de la TB. Además, SSCC se encuentra en una etapa de crecimiento, que con un proyecto de ampliación será capaz de

tratar a más personas vulnerables y ofrecer un tratamiento de alta calidad para más pacientes de toda Cataluña.

Bibliografía

1. Serveis Clínics. Acceso: Nov. 19, 2022. [Online]. Disponible en: <http://www.serveisclinics.com/ca/>
2. La OMS declara el 'estado de emergencia' contra la tuberculosis | Sociedad | EL PAÍS. Acceso: Oct. 05, 2023. [Online]. Disponible en: https://elpais.com/diario/1993/04/24/sociedad/735602404_850215.html
3. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations - Publications Office of the EU. Acceso: Nov. 13, 2022. [Online]. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/461d8231-18cd-11e6-ba9a-01aa75ed71a1>
4. G. de Catalunya Departament de Salut. Informe anual 2020 Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya Previsió i control de la tuberculosi a Catalunya, 2022.

Target drug monitoring in the treatment of tuberculosis

Samiksha Ghimire

Clinical Pharmacologist. Post-doctoral researcher.

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology. University Medical Center Groningen. University of Groningen. The Netherlands.

Dutch Medical Ethical Review Committee. University Medical Center Groningen. Hanzeplein The Netherlands.

Correspondence:

Samiksha Ghimire

E-mail: s.ghimire@umcg.nl

In addition to the selection of the appropriate drug, the optimization of antimicrobial therapy has two pillars: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacokinetics (PK) describes the behavior of a drug in the patient's body. Pharmacodynamics (PD) describes the effect of a drug on the *Mycobacterium tuberculosis* (efficacy) and on the patient (toxicity). Integration of PK and PD (PK/PD) links a PK parameter together with minimum inhibitory concentration (MIC) such as AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC , C_{min}/MIC or $T\%>MIC$ to the clinical effect. Then, the optimal dose and dosing frequency is determined based on the probability of target attainment for maximum kill of Mtb bacilli or prevention of resistance. A relatively fair agreement exists in PK/PD parameters between pre-clinical (hollow fiber infection model studies of TB and Monte Carlo simulations and animal studies) and clinical studies.

In recent years, great strides have been made in exploring the PK/PD target for core anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, moxifloxacin, levofloxacin etc.). These drugs exhibit considerable pharmacokinetic variability. Drug dose exposure and response relationship are affected by both mycobacterial and host-related factors such as lineage-specific factors, growth phase, phenotypic and genotypic susceptibility, location and extent of TB, cavity formation, host immune function, renal and hepatic function [1]. These inter-individual pharmacokinetic variabilities in combination with differences in microbial susceptibility and host factors means that patients on the same standardized doses achieve a range of concentrations which can translate into different clinical outcomes. This is the reason why some patients get cured while others fail the intensive TB treatment and possibly relapse later.

This abstract will briefly discuss how the PK/PD target can be utilized in the clinic for individual dose optimization through therapeutic drug monitoring and quantitative drug susceptibility testing. Furthermore, the current evidence on possibilities of PK/PD based dose optimization of anti-TB drugs will be reviewed.

New recommendations suggest closely monitoring drug levels based on PK/PD for certain groups of patients^{1,2}. This is especially important for those with a higher risk of not responding well to tuberculosis (TB) treatment. These high-risk groups include patients with severe gastrointestinal issues, diabetes, HIV, kidney problems, or those on dialysis^{1,2}. Additionally, individuals with poor treatment response, malnutrition, or those who are pregnant might also benefit from the monitoring. The American Thoracic Society (ATS) suggests monitoring drug levels, particularly for linezolid and cycloserine/teridizone, in patients with kidney problems^{1,2}. The latest guidelines from the World Health Organization (WHO) support monitoring drug levels for linezolid and fluoroquinolones, providing an updated approach to managing TB treatment^{1,3}.

Drug concentration driven toxicity is well known with drugs like ethambutol (ocular toxicity), isoniazid (peripheral neuropathy), pyrazinamide (hepatotoxicity), linezolid (hematological toxicity and peripheral neuropathy) and fluoroquinolone (QT prolongation), cycloserine (CNS toxicity) and are of particular concern to the clinicians¹. Therefore, it is advised to keep drug levels below a certain threshold for these drugs. Efficacy on the other hand is also correlated with drug exposure with parameters such as AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC , C_{min}/MIC or $T\%>MIC$. Optimal efficacy is driven by AUC/MIC for following drugs: isoniazid (567), rifampicin (271), pyrazinamide (113), moxifloxacin (110), levofloxacin (146), linezolid (100) which means that a balance needs to be struck between attaining adequate target concentrations and avoiding toxic concentrations [4]. TDM plays an important role in this. For TDM in TB, specific concentrations at certain time-points after drug intake (1,2,3,4,6 h etc.) can be measured and AUC can be estimated in blood or other alternative sampling matrices. Traditionally, AUC estimation needed at least 6-8 samples per

patient but now limited sampling strategies (LSS) have been developed using population pharmacokinetic models, and Monte Carlo simulations based on clinical data in order to provide 2 or 3 time-points, which can be used for accurate determination of the AUC⁴. This has made TDM more feasible.

The concentrations are measured using an analytical method that is able to accurately quantify anti-TB drug levels. In particular, the introduction of high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) enabled analysis of drugs in a very small sample volume (<50 microlitre) and also allowed the development of assays in alternative sampling matrices like saliva, dried blood spots, hair and urine. A multi-analyte LC-MS/MS assay is now available that includes most of the first and second line anti-TB drugs. The use of dried blood spots and saliva over blood (plasma/serum) overcomes the challenges associated with conventional venous sampling¹. The use of dried blood spot samples overcomes the stability issue experienced with blood samples. Saliva samples can be easily collected and drug levels can be analyzed by simple UV spectrophotometer; a form of semi-quantitative test which allows physicians to make informed decisions on drug dosing in the absence of high tech LC-MS/MS. This is very useful in the TB endemic rural settings which are often resource limited⁵.

Drug Susceptibility Testing (DST) is like the flip side of the coin. It's crucial to make sure that the chosen treatment plan is suitable for the patient. The aim is to identify the right medication at the right dosage, ensuring it effectively controls the infecting organism and helps prevent the development of drug resistance. Currently, the World Health Organization (WHO) supports both phenotypic and genotypic DST. Phenotypic DST involves determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) in

both solid and liquid mediums. On the other hand, genotypic DST examines genetic mutations linked to drug resistance¹. The MIC is incorporated in the AUC/MIC to determine if a target is achieved or not.

In conclusion, PK/PD-based TDM offers crucial insights for the optimal management and treatment of tuberculosis. By tailoring treatment based on individual patient characteristics, it significantly enhances the chances of avoiding unfavorable treatment outcomes. Unlike the previous "one-size-fits-all" approach in TB treatment, these recent developments allow for a more personalized and effective treatment strategy.

Bibliography

1. Alffenaar JC, Akkerman OW, Kim HY, Tiberi S, Migliori GB. Precision and personalized medicine and anti-TB treatment: Is TDM feasible for programmatic use? *Int J Infect Dis*. 2020 Mar;92S:S5-S9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.041. Epub 2020 Jan 26. PMID: 31996324.
2. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, *et al*. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 5;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):500-501. PMID: 31729908;PMCID: PMC6857485.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>.
4. Märtson AG, Burch G, Ghimire S, Alffenaar JC, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Jan;17(1):23-39. doi: 10.1080/17425255.2021.1836158. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33040625.
5. Ghimire S, Bolhuis MS, Sturkenboom MG, Akkerman OW, de Lange WC, van der Werf TS, *et al*. Incorporating therapeutic drug monitoring into the World Health Organization hierarchy of tuberculosis diagnostics. *Eur Respir J*. 2016 Jun;47(6):1867-9. doi: 10.1183/13993003.00040-2016. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26989104.

The Future of Tuberculosis Control and Global Health

Tom Frieden

President and CEO. Resolve to save lives. USA

Correspondence:

Tom Frieden

E-mail: trfrieden@resolvetosavelives.org

Despite being nearly 100% curable, tuberculosis remains a major public health problem and is currently the world's leading infectious cause of death. Global tuberculosis control efforts were off-course prior to the emergence of COVID. Although cases and deaths had been declining, and declining more rapidly among people living with HIV co-infection since the initiation and expansion of anti-retroviral treatment, the world, even pre-pandemic, was not on track to meet most United Nations and World Health Organization targets for tuberculosis control.

The COVID pandemic caused substantial disruption in essential public health programs worldwide, including tuberculosis diagnosis and treatment. This disruption has likely set tuberculosis control back by many years, with millions of cases missed and treatment delayed or treatment interrupted. This has led to millions of new infections that will develop into active cases in the coming years.

Dr. Karel Styblo hypothesized that, even without treatment, each tuberculosis patient would infect on average 15 others and that 10% of those infected would develop tuberculosis themselves. Only half of those would be infectious, so the R_0 would be approximately 0.75. Given this trajectory, tuberculosis would disappear, but left to progress naturally this would take several hundred years. The objective of tuberculosis control programs has been to accelerate the process of TB elimination.

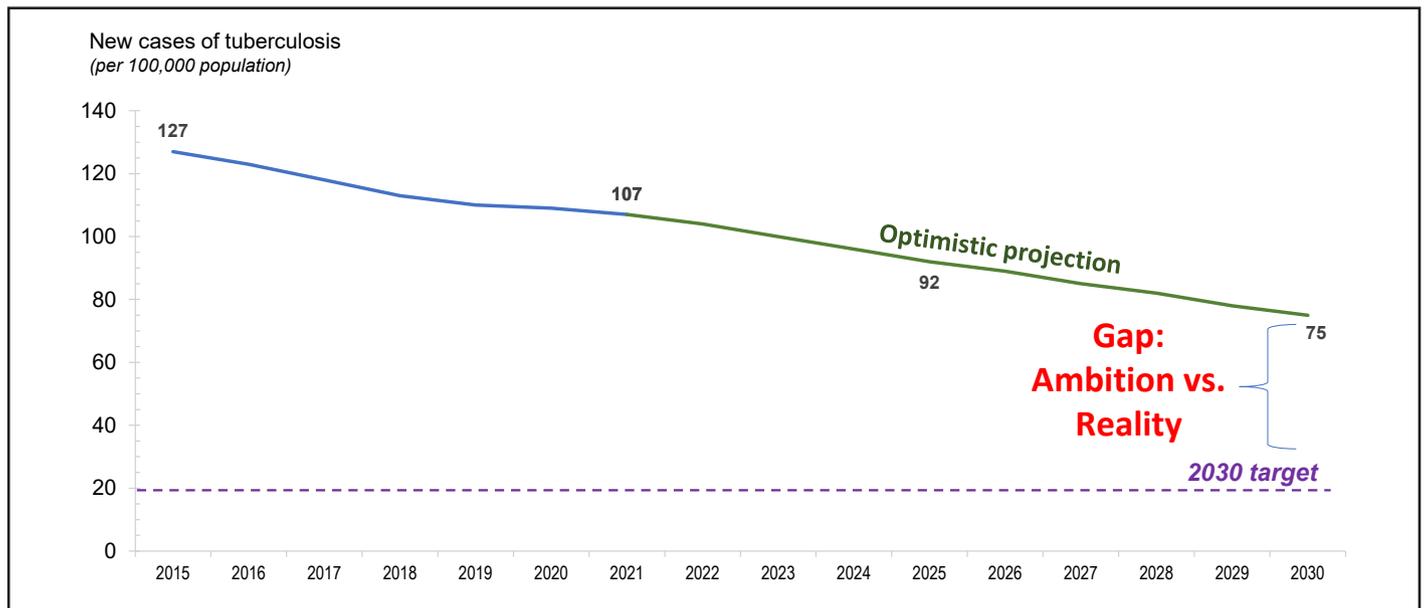
At least three fundamental shifts – in epidemiology, knowledge, and treatment – have the potential to change that clear if sobering calculation of Dr. Styblo. First, the HIV pandemic in the context of inadequately treated tuberculosis resulted in a substantial increase in tuberculosis cases. Second, a better understanding of kappa, the dispersion factor, indicates that a small proportion of cases account for most transmission (i.e., “superspreading”). R_0 is a simplification of actual patterns of transmission. Third, anti-retroviral treatment of HIV and, separately, the potential to identify people with latent TB infection at highest risk for progression to active disease and treat them effectively in 1–3 months opens new possibilities for accelerating the decline in cases. If HIV and TB are rapidly and effectively treated, patients

at highest risk for spreading disease will be found and treated more rapidly and their contacts protected, and if the highest risk of the large reservoir of infected people receive treatment of latent infection, it should be possible to further accelerate reduction in tuberculosis cases.

Promising new vaccines could be a game-changer for tuberculosis control. An effective vaccine for tuberculosis would undoubtedly merit a Nobel Prize, but more importantly, would save millions of lives. Progress has been very slow in part because pharmaceutical companies don't consider these vaccines to have high profit potential. Interestingly, the New York City Health Department from 1890 to 1940 was a major source of research and production of vaccines and biologicals. For public goods such as vaccines, there may be an important role for public or publicly funded research and production facilities. The current situation in which government research results in effective vaccines, such as the mRNA vaccines for COVID and other conditions, with industry reaping tens of billions of dollars of profits while charging whatever it wants, is not ethical, it does not meet the needs of patients, and it's not a responsible use of taxpayer funds.

The greatest risk to tuberculosis control is lack of implementation of effective and currently available strategies and tools. Tuberculosis control rests on three fundamental principles: prompt and accurate diagnosis, effective treatment begun immediately upon diagnosis and monitored until completion, and interruption of transmission. Effective, regular, and structured supervision of tuberculosis diagnostic and treatment facilities and their patients, combined with program management and evaluation, is essential to tuberculosis control. Focusing on these basics is the only way to accelerate progress

Tuberculosis control is fundamentally a management challenge. To manage effectively, we must treat patients as VIPs, hold the healthcare system accountable for every patient's outcome, and use data, including adoption of modern information systems, to improve performance. Tuberculosis control programs must be patient-centric. Failure to bring treatment directly to patients at no cost and no barriers to them results in many patients being

Figure 1. Global Tuberculosis Control: Far Off Track From Target.

lost to treatment, allowing their disease to become worse, spread to others, and become drug-resistant.

Forgetting is the key challenge in tuberculosis control. Political leaders forget the poor and disenfranchised, who are most likely to contract and die of tuberculosis. Health leaders forget simple, low-technology interventions and therefore neglect the core work of treatment observation, field supervision, and cohort monitoring and evaluation. Patients forget how sick they were and may stop medications when symptoms subside.

The hallmark of tuberculosis is persistence – the persistence of the *M. tuberculosis* bacillus for life in most infected people, and the persistence of reproducing bacilli during the initial weeks of treatment. This must be matched by persistence with basic tuberculosis control principles.

As the peak of the COVID pandemic passes, societies need to need get the “3 Rs” right. First, a Renaissance in public health to improve our capacity to find, stop, and prevent health threats. Second, *Robust* primary health care that is at the center of health care systems – with the amount and structure of funding sufficient and appropriate to implement effective, patient-centered, accountable primary health care. This would also improve the ability to quickly detect and completely treat tuberculosis disease and latent tuberculosis infection. Third, Resilience so individuals, families, and communities are able to better withstand and respond to health threats of all types.

A new global target of 7-1-7 for early outbreak detection, notification, and response, which has been adopted by the World Health Organization, can support a public health renaissance. Under the 7-1-7 performance standard, every suspected outbreak

is identified within 7 days of emergence, is reported to public health authorities within 1 day, and is effectively responded to – as defined by objective benchmarks – within 7 days. The 7-1-7 target can help break the cycle of planning and more planning, instead using an approach of promptly finding and quickly fixing gaps in preparedness – using every outbreak or suspected outbreak to improve performance during the next outbreak.

For tuberculosis control and for global health more generally, progress will require technical rigor, operational excellence, and political savvy. Technical rigor will be important to develop and implement new vaccines, diagnostics, treatments, infection control, and other tools. Operational excellence will always be important to improve the quality of deployment of these tools. And political action will be essential, including to:

- Fund technical innovations;
- Fund operationally excellent programs and track and hold those programs accountable for progress using real-time, accurate data including on the actual experience of patients;
- Fund and sustain a broader renaissance in public health, using modern medical, management, and informatics tools;
- Make the hard choices so that primary health care truly becomes the center of our health care systems, increasing the amount of money we spend on primary health care, the salaries of primary health care staff, and the financial model so that the interests of patients, providers, and payors are all aligned to protect and improve health; and
- Support resilient populations through community-wide action, including increasing taxes on and reducing the use of tobacco, alcohol, soda, and other ultraprocessed foods;

reducing PM2.5 and lead pollution; promoting safe, active transport so walking and cycling are easy and pleasant; and changing the regulation and cost of food so what we eat and drink is healthy and nutritious, with much less sodium and much more potassium than most people currently consume.

Bibliography

- Frieden TR, Lee CT, Lamorde M, Nielsen M, McClelland A, Tangcharoensathien V. The road to achieving epidemic-ready primary health care. *Lancet Public Health*. 2023 May;8(5):e383-e390. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00060-9.
 - Cobb LK, Frieden TR, Appel LJ. No U-turn on sodium reduction. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2020 Nov;22(11):2156-60. doi: 10.1111/jch.14021.
 - Frieden TR, McClelland A. Preparing for pandemics and other health threats: societal approaches to protect and improve health. *JAMA*. 2022 Oct 25;328(16):1585-6. doi: 10.1001/jama.2022.18877.
 - Frieden TR, Lee CT, Bochner AF, Buissonnière M, McClelland A. 7-1-7: an organising principle, target, and accountability metric to make the world safer from pandemics. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):638-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01250-2.
 - Frieden TR, Brudney KF, Harries AD. Global tuberculosis: perspectives, prospects, and priorities. *JAMA*. 2014 Oct 8;312(14):1393-4. doi: 10.1001/jama.2014.11450.
-

MESA: Estudios en curso o finalizados

Moderadores: **Eva Tabernero.** Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Alberto García-Basteiro. Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigación en Salud de Manhíça, Mozambique. Instituto de Salud Global. Barcelona.

Extracellular vesicles in tuberculosis: new tools to diagnose the disease

Rafael C. Prados-Rosales

Department of Preventive Medicine, Public Health, and Microbiology. School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Correspondence:

Rafael Prados Rosales

E-mail: rafael.prados@uam.es

Introduction

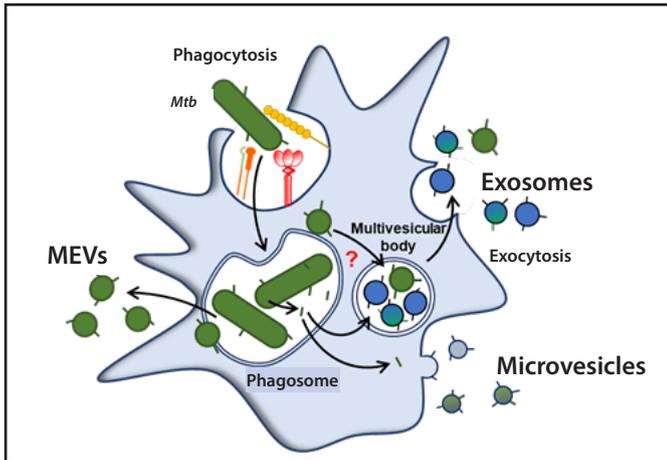
Tuberculosis (TB) has just surpassed COVID-19 as leading cause of death worldwide by a single infection agent (*Mycobacterium tuberculosis* [*Mtb*])¹. There are no clear correlates of protection, diagnostic or prognostic for TB, which dampens the advance in highly demanding approaches to tackle the disease. Decades of clinical observations show that latent TB infection (LTBI) and TB are both at the opposite ends of a continuous spectrum of *Mtb* infection leading to different levels of TB pathophysiology^{2,3}. Additional early disease states between LTBI and TB, such as incipient TB and subclinical TB, have been proposed based on more sensitive imaging approaches². To date, the diagnosis of TB relies on: (i) the direct detection of *Mtb* (via microscopy and/or culture, or *Mtb* DNA) in sputum; (ii) detection of infection based on sustained T cell reactivity with *Mtb* antigens (e.g IFN- γ release assays [IGRAs]) in peripheral blood. These tools provide neither an optimal foundation for TB control, and fall well short of what is needed to reflect the underlying pathogenic complexities. Considering that infection with *Mtb* results in a range of clinical manifestations in human⁴, it is of critical importance to incorporate new parameters representing surrogates of the physiological status of the bacillus and the host. The rapid diagnosis of the disease is fundamental to reduce transmission, morbidity, and mortality. In this context, the WHO proposed a set of target product profiles⁵ to guide the development of point-of-care

(POC) devices to enhance TB detection. Such POC device should be designed as a rapid, sputum-free test useful for triage and/confirmation of disease in a decentralized manner⁵.

Most forms of life produce extracellular vesicles (EVs). Since the first detection of bacterial EVs more than 60 years ago in *Escherichia coli*⁶, subsequent studies have demonstrated their functional commonality in many bacterial species. Bacterial EVs are spherical, membranous vesicles ranging in size from 20 to 500 nm in diameter^{7,8}. We demonstrated that *Mtb* produces EVs *in vitro* and *in vivo* as part of a sophisticated mechanism to manipulate host cellular physiology and evade the host immune system⁹. *Mtb* EVs (MEVs) have immunomodulatory properties *in vitro* and, when administered to mice^{9,10}, poses promising vaccine properties¹¹, and seem to be genetically regulated¹². In addition, we demonstrated that MEVs are a good source of biomarkers in serology studies¹³. Consequently, MEVs have generated considerable interest for their potential role in TB pathogenesis and their implications in development of new preventive and therapeutic antitubercular strategies. Host-derived EVs (HEVs), such as exosomes or microparticles are other important players in the context of infection¹⁴. Recent reports exploring the origin of EVs in -infected macrophages showed that HEVs and MEVs represent two independent populations of vesicles¹⁰ (Figure 1).

Since, most of *Mtb*'s biology occurs inside of immune cells, EVs derived from this interaction can provide valuable information about outcome of such interaction. Therefore, deciphering

Figure 1. Mechanism of EVs secretion during a mycobacterial infection. *Mtb* resides within phagocytic cell-phagosomes. Infected cells secrete both host-derived EVs and mycobacterial EVs (MEVs), the latter originated at the plasma membrane of the bacteria and released from the antigen-presenting cell. MEVs reach the extracellular space through mycobacterial envelope remodeling mechanisms yet to be identified.



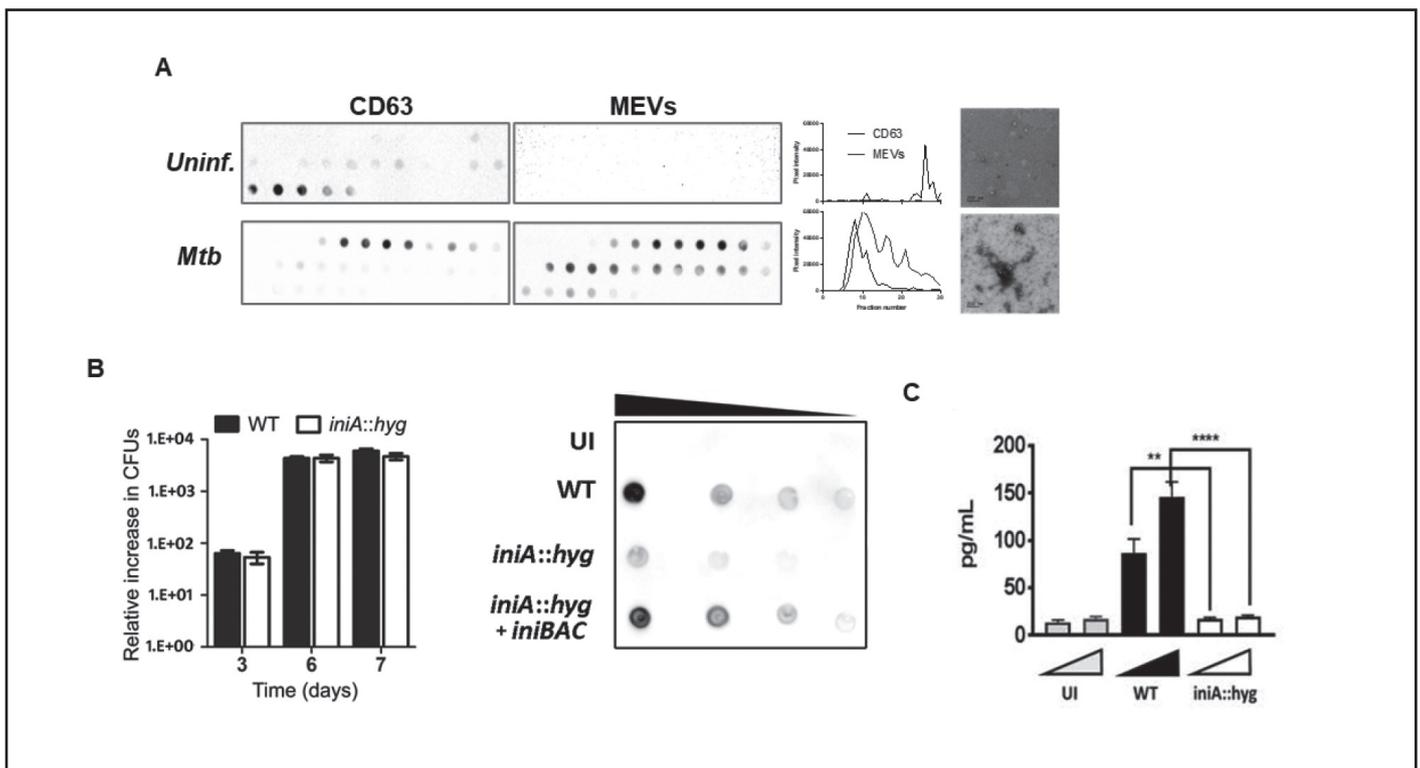
EV heterogeneity in the context of *Mtb*-infection has the potential to contribute to the development of the highly demanded approaches to tackle the disease.

Current knowledge and tools in the context EVs and TB

Isolation of MEVs and HEVs from *Mtb*-infected macrophages and their role in modulation of the immune response

It was previously shown that *Mtb*-infected macrophages release bacteria-derived EVs into the extracellular medium¹⁰. We have reproduced those results but using home-made monoclonal antibodies (mAbs) to MEV-associated antigens (Figure 2A); and independently, we have generated a *mutant* defective in MEV production and determined that very little EV material is detected in the extracellular medium of *mutant*-infected macrophages (Figure 2B). In preliminary experiments, we compared the immunological activity of EV-preparations derived from

Figure 2. MEVs are important stimulators of the immune response upon infection. (A) Quantification of HEVs (CD63) and MEVs after isolation via SEC by dot-blot analysis. Thirty different fractions were collected. Representative TEM negative staining images of pooled fractions including EVs containing markers from the host and *Mtb*. (B) Intracellular survival of a *Mtb* MEV-deficient *mutant* in THP-1 cells at the indicated time points. Analysis of released MEVs from infected macrophages by the indicated strains by dot-blot using a MEV-specific mAb. (C) Levels of IL-1 β produced by uninfected bone marrow derived macrophages (BMDM) exposed to increased volumes of extracellular medium of uninfected macrophages (UI), or infected with *Mtb*-WT, or MEV-deficient *mutant*. Error bars mean \pm SEM of triplicates.



Mtb WT and *mutant* strains. EVs purified from WT *Mtb* cultures or concentrated from the extracellular medium of infected macrophages stimulated the release of the pro-inflammatory cytokines including IL-1 β and IL-6 by uninfected BMM. In contrast, EVs preparations from the culture medium of *mutant*-infected macrophages (harbouring same number of bacteria as WT infected macrophages) show poor immunostimulatory activity (Figure 2C). These data indicate the critical importance of MEVs in modulating the environment around the infecting site.

Mtb modulates EV composition upon different host-related conditions

When MEVs are isolated from *Mtb* cultures submitted to host-related conditions such as iron starvation^{15,16} or subinhibitory concentrations of isoniazid (INH), a first line TB drug, both the magnitude of MEV production and composition change. These observations indicate a potential source of heterogeneity of EV populations derived from an *Mtb* infection and underscoring

Figure 3. Isolation of EVs from urine of a TB diagnosed patient undergoing a 6-month treatment. (A) Typical workflow to isolate EVs from fluidic human samples. (B) Quantification of HEVs (CD63 and CD9) and MEVs after isolation via SEC and dot-blot analysis. Urines were processed following pipeline as in Fig 7 and 30 different fractions were collected and submitted to dot-blot analysis. Representative transmission electron microscopy (TEM) negative staining image of pooled fractions including EVs containing markers from the host and *Mtb*.

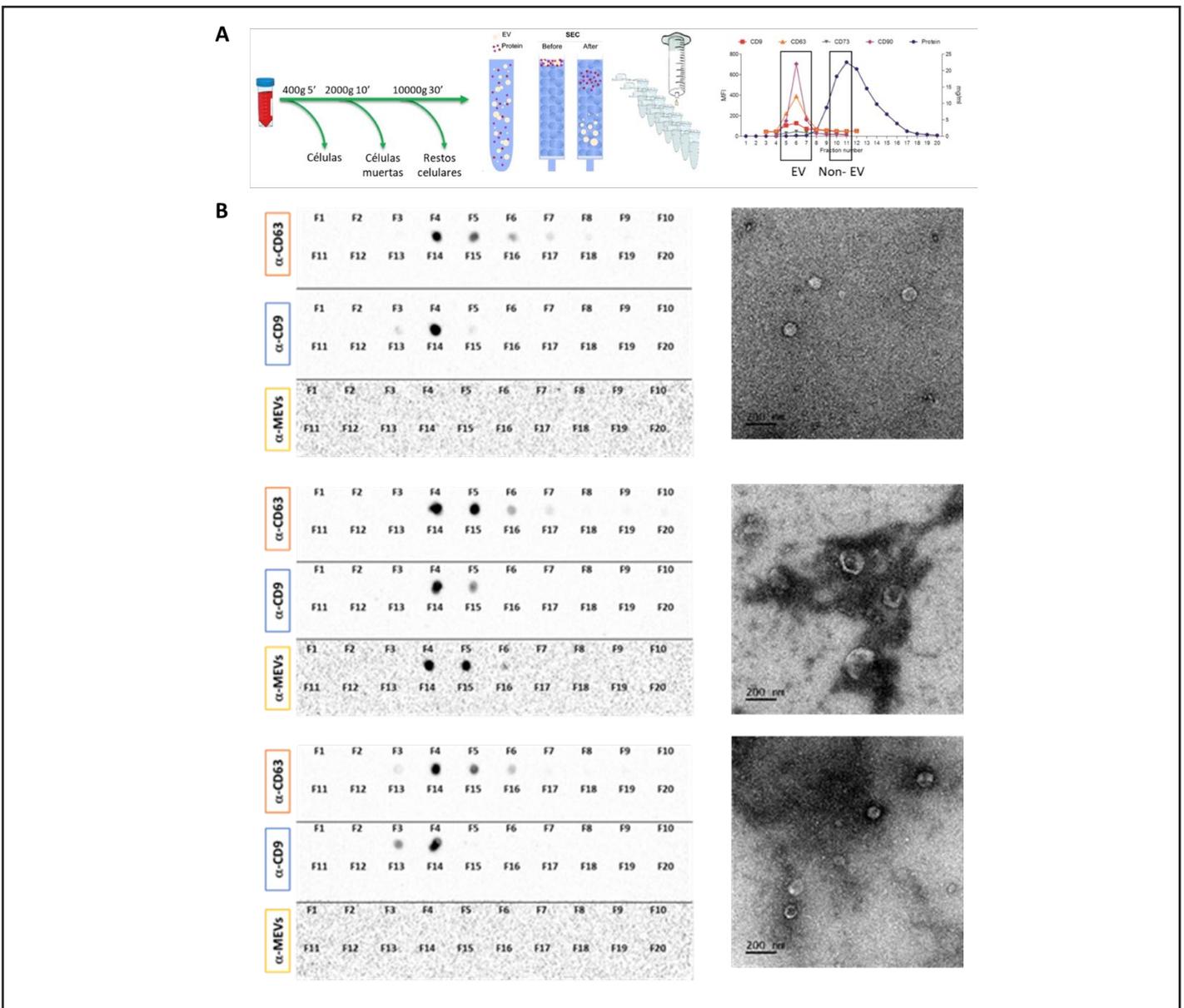
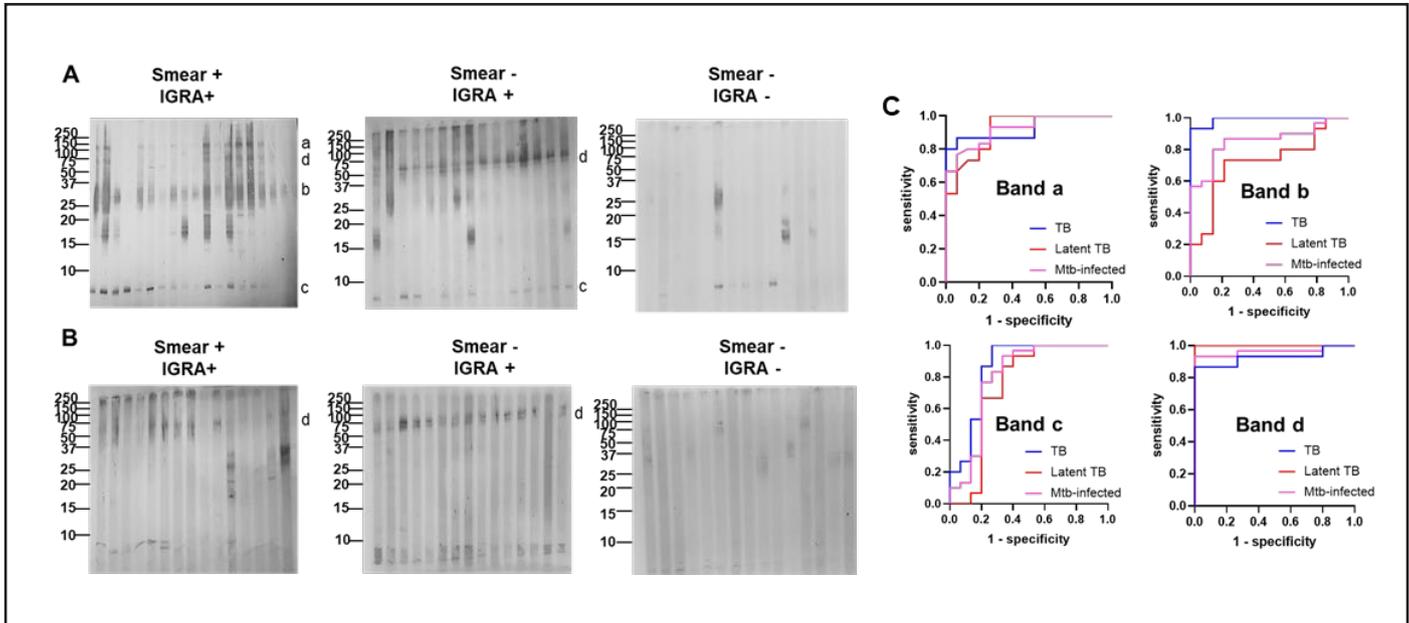


Figure 4. Serological reactivity pattern of High Fe and Low Fe MEVs. Immunoblots of 15-18 representative serum samples from Smear+, IGRA+ (TB), Smear-, IGRA+ (Latent TB), and Smear-, IGRA- (healthy) individuals against high Fe (A) and low Fe (B) MEVs. MEVs were separated by SDS-PAGE and blotted with the serum samples. Reactive MEV-associated protein bands a, b, c, and d are indicated next to the blots. (C) Receiving operating characteristic (ROC) curves for each band. Images used here are adapted from Schirmer S¹⁶.



such heterogeneity could have the potential to define infection statuses.

Isolation of EVs from urine samples

We have implemented a pipeline for EV-isolation from different biological fluids using SEC¹⁷ (Figure 3A). Here we demonstrate that through the implementation of this pipeline, we can isolate EVs from urine of a cohort of TB patients undergoing treatment (UAM) (Figure 3B). Both composition and concentration of EVs change according to the time of treatment and disease severity.

Serology studies using MEVs as a source of TB biomarkers (UAM)

We have tested the immunogenicity of MEVs isolated from conditions related to host environment, including iron starvation or cholesterol as a sole carbon source, and found that a pool of MEV-associated antigens can be preferentially detected by sera from active TB or latent TB patients¹⁶ (Figure 4), indicating the potential of such antigenic preparations to dissect TB disease statuses.

Conclusions

The available evidence suggests an important role of EVs in *Mtb*-host interaction. Moreover, our preliminary data indicate a potential use of EVs as a surrogate of TB infection and the fact that EVs are widely present in biological fluids and persist through the course of infections, make EVs excellent candidates as biomarkers. Finally, host-responses to MEVs has the potential to provide information about TB disease statuses. Therefore, we strongly believe that EV composition and quantity are a surrogate of TB infection status and treatment outcome. Therefore, their incorporation into a diagnostic multiparametric approach aimed at defining TB disease could improve our diagnostic and prognostic capabilities.

Notes

Part of the work presented here has been developed in collaboration with Dr. Cristina Vilaplana and Dr. Francesc Borràs from German Trias i Pujol Research Institute.

Bibliography

1. WHO. WHO Global Tuberculosis Report 2019; 2019.

2. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: Defining early disease states in the context of host immune response. *Infect. Dis.* 2011;204.
3. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff)*. 2021 Sep;17(3):210079.
4. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:691-702.
5. WHO. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics. Report of a consensus meeting; 2020.
6. Bishop DG, Work E. An extracellular glycolipid produced by *Escherichia coli* grown under lysine-limiting conditions. *Biochem J.* 1965;96:567-76.
7. Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:620-30.
8. Schwechheimer C, Kuehn MJ. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:605-19.
9. Prados-Rosales R, Baena A, Martinez LR, Luque-Garcia J, Kalscheuer R, Veeraraghavan U, et al. Mycobacteria release active membrane vesicles that modulate immune responses in a TLR2-dependent manner in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:1471-83.
10. Athman JJ, Wang Y, McDonald DJ, Boom WH, Harding CV, Wearsch PA. Bacterial Membrane Vesicles Mediate the Release of Mycobacterium tuberculosis Lipoglycans and Lipoproteins from Infected Macrophages. *J Immunol.* 2015;195:1044-53.
11. Prados-Rosales R, Carreño LJ, Batista-Gonzalez A, Baena A, Venkataswamy MM, Xu J, Yu X, et al. Mycobacterial membrane vesicles administered systemically in mice induce a protective immune response to surface compartments of *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio.* 2014 Sep 30;5(5):e01921-14
12. Rath P, Huang C, Wang T, Wang T, Li H, Prados-Rosales R, et al. Genetic regulation of vesiculogenesis and immunomodulation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Dec 3;110(49):E4790-7
13. Ziegenbalg A, Prados-Rosales R, Jenny-Avital ER, Kim RS, Casadevall A, Achkar JM. Immunogenicity of mycobacterial vesicles in humans: identification of a new tuberculosis antibody biomarker. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013 Jul;93(4):448-55
14. Choi DS, Kim DK, Kim YK, Gho YS. Proteomics of extracellular vesicles: Exosomes and ectosomes. *Mass Spectrom Rev.* 2015 Jul-Aug;34(4):474-90.
15. Prados-Rosales R, Weinrick BC, Piqué DG, Jacobs Jr WR, Casadevall A, Rodriguez GM. Role for *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles in iron acquisition. *J Bacteriol.* 2014 Mar;196(6):1250-6
16. Schirmer S, Rauh L, Alebouyeh S, Delgado-Velandia M, Salgueiro VC, Lerma L, et al. Immunogenicity of Mycobacterial Extracellular Vesicles Isolated From Host-Related Conditions Informs About Tuberculosis Disease Status. *Front Microbiol.* 2022 Jun 22;13:907296.
17. Monguió-Tortajada M, Morón-Font M, Gámez-Valero A, Carreras-Planella L, Borràs FE, Franquesa M, et al. Extracellular-Vesicle Isolation from Different Biological Fluids by Size-Exclusion Chromatography. *Curr. Protoc. Stem Cell Biol.* 2019 Jun;49(1):e82 <https://doi.org/10.1002/cpsc.82>.

Resultados cohorte prospectiva STAGE TB

Arantxa Romero-Tamarit^{1,2}, Xavier Vallès^{1,3,4,5}, María Munar-García^{1,6}, Juan Espinosa-Pereiro^{7,8,9}, Núria Saborit⁷, M^a Teresa Tortola^{9,10,11}, Zoran Stojanovic^{12,13}, Sílvia Roure^{1,3,4,5,14}, Adrián Antuori^{13,15}, Pere-Joan Cardona^{1,2,13,15}, Antoni Soriano-Arandes¹⁶, Andrea Martín¹⁶, María Espiau¹⁶, Maria Luiza De Souza-Galvão⁷, M^a Ángeles Jiménez⁷, Antoni Noguera-Julian^{17,18,19,20}, Israel Molina²¹, Xavier Casas²¹, Marisol Domínguez-Álvarez²², Neus Jové²², Nino Gogichadze^{1,2}, Kaori L Fonseca^{1,13}, Lilibeth Arias^{1,13}, Joan-Pau Millet^{18,21,23}, Adrián Sánchez-Montalvá^{7,8,9,11}, Cristina Vilaplana^{1,2,4,13,15}

¹Unitat de Tuberculosi Experimental. Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona. ²Autonomous University of Barcelona. Bellaterra. ³North Metropolitan International Health Program (PROSICS), Badalona. ⁴Territorial Clinical Directorate on Infectious Diseases and International Health Clinical division within the Northern Metropolitan Management of the Catalan Institute of Health, Badalona. ⁵Fundació Lluita Contra les Infeccions, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁶Pompeu Fabra University, Barcelona. ⁷Infectious Diseases Department, Vall d'Hebrón University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ⁸International Health Program of the Catalan Institute of Health (PROSICS), Barcelona. ⁹CIBER of Infectious disease (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ¹⁰Microbiology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ¹¹Mycobacterial Infection Study Group from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (GEIM-SEIMC) – Barcelona. ¹²Pneumology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ¹³CIBER Respiratory Diseases (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ¹⁴Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol Hospital and Research Institute, Badalona. ¹⁵Microbiology Department. Northern Metropolitan Clinical Laboratory, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol", Badalona. ¹⁶Paediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁷Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Servei de Malalties Infeccioses i Patologia Importada, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu. Barcelona. ¹⁸CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ¹⁹Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona. Barcelona. ²⁰Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica RITIP, Madrid. ²¹Serveis Clínics de Barcelona. Barcelona. ²²Pneumology department, Hospital del Mar. Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain. ²³Epidemiology Service. Barcelona Public Health Agency. Barcelona.

Correspondencia:

Arantxa Romero

E-mail: arantxa.romero.tamarit@gmail.com

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y transmisible sobre todo por vía aérea causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). El diagnóstico de la TB se realiza mediante la observación de los síntomas, la realización de imágenes radiográficas y la confirmación con pruebas de laboratorio. El seguimiento del tratamiento se basa en el estado microbiológico combinado con la evaluación analítica, clínica y radiológica. La gestión del control de la enfermedad tiende a priorizar la curación de las personas, realizar un buen estudio de contactos, cribado y detección de brotes epidémicos. Aunque esto es crucial desde el punto de vista de la salud pública, no aborda el impacto físico, mental y social de la persona con TB, que interfieren en su evolución clínica y en su calidad de vida (CdV). Existe una falta de herramientas satisfactorias que ayuden a monitorizar la eficacia de la terapia antituberculosa, lo que impide una gestión personalizada de las personas con TB. Además, la percepción de las personas sobre su enfermedad y su estado de salud, es decir, su CdV, están poco documentadas, y no existe ninguna herramienta estandarizada para ello. La utilización de nuevas herramientas en el manejo habitual de la TB puede tener un impacto positivo en la atención integral de las personas afectadas, permitiendo así una gestión más personalizada y eficaz de la enfermedad.

Por ello, el objetivo de esta tesis es conocer el impacto que tiene la TB en las personas del área metropolitana de Barcelona en el periodo 2018-2021 a partir de la evaluación continuada de la clínica, de ciertos parámetros inflamatorios (PIs) y microbiológicos, así como el impacto sobre su CdV con la finalidad de conseguir un manejo asistencial personalizado.

Para llevarla a cabo se ha realizado un estudio prospectivo longitudinal en 5 hospitales de Barcelona, en el que han participado 81 adultos y 13 niños. Los valores de PCR, VSG, RNL y MLR, así como la presencia de síntomas, disminuyeron significativamente con el tiempo en ambos grupos. Los niveles más altos de PIs al inicio del estudio se asociaron con una mayor carga bacilar en el esputo y síntomas persistentes. La gravedad clínica al inicio predijo una conversión del esputo tardía. Además, el deterioro pulmonar autodeclarado persiste en todos los individuos después de seis meses. La salud mental mejoró durante el seguimiento, aun así, son necesarias nuevas estrategias para la detección de alteraciones psicológicas durante el proceso de TB. El uso de un cuestionario adaptado del BCN-Q-18, nos permite evaluar el impacto de la TB en la vida de los pacientes a lo largo del tiempo, identificándose el sexo y la carga bacilar como factores clave que influyen en la puntuación de la CdV.

Los valores de PCR, VSG, RNL y RML podrían utilizarse a nivel clínico para advertir sobre la evolución del proceso de TB. Además, el impacto pulmonar de la TB puede estar infravalorado en el tratamiento de los pacientes y debería fomentarse su detección

con el fin de aplicar medidas cuando sea necesario. Finalmente, el cuestionario BCN-Q-18 podría ser utilizado durante el manejo clínico de los pacientes, para calibrar el efecto de la enfermedad en la CdV de los individuos afectados.

La situación actual de la infección tuberculosa latente en las prisiones de Cataluña

Neus Solé Zapata

Enfermera. Programa de Salud Penitenciaria del ICS. Barcelona.

Correspondencia:

Neus Solé

E-mail: nsoloz@gencat.cat

La OMS estima que 10,5 millones de personas enfermaron de tuberculosis (TB) en el año 2021, lo que representa un aumento del 4,5% respecto al 2020¹. En Cataluña, donde la incidencia de la TB también había disminuido en los últimos años, se incrementó en el mismo periodo hasta los 12,5 casos x100.000 habitantes, probablemente por un peor control debido a la pandemia de la COVID2. En España, en el mismo año, la tasa de incidencia de TB fue de 7,61 casos por 100.000³. Para países de baja incidencia (<10 casos por 100.000 habitantes)⁴ los ECDC han elaborado un plan de lucha que incluye la necesidad de abordar el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL)⁵.

Diversos estudios en la población penitenciaria de España⁶ han calculado la prevalencia de ITL en la población penitenciaria es del 40-50%, pero estos trabajos son antiguos, no utilizaron pruebas IGRA y la medición de la prueba de la tuberculina (PT) se basó en determinaciones diferentes a las hoy recomendadas. Con objeto de conocer realmente la prevalencia actual de la ITL en población penitenciaria catalana utilizando los métodos diagnósticos recomendados actualmente por las Agencias de Salud nacionales e internacionales, así como posibles variables predictivas, se diseñó el estudio que presentamos. Se trata de un estudio prospectivo, transversal de prevalencia y multicéntrico, realizado en los 9 centros penitenciarios de Cataluña entre marzo y junio del 2023. La población diana fueron los internos que ingresaron en prisión en ese periodo. Se excluyeron los

procedentes de otras prisiones, donde ya habían sido cribados, y los que rechazaron participar. Cuando ingresaron más de una vez, sólo fueron incluidos en el primer ingreso.

Los internos fueron clasificados según antecedente de ITL y/o TB en 5 grupos:

- Grupo A: Internos con antecedente de TB.
- Grupo B: Internos con PT positiva previa.
- Grupo C: Internos con PT negativa hace menos de 1 año.
- Grupo D: Internos con PT negativa hace más de un año.
- Grupo E: Internos sin PT previa ni antecedentes de TB.

La interpretación de la positividad o negatividad de la PT previa se basó en los criterios vigentes en el momento en que fue realizada.

Se realizó PT a los ingresos del grupo D y E y se consideró la prueba positiva cuando el resultado fue de ≥ 5 mm en pacientes inmunodeprimidos, trasplantados y/o en tratamiento con fármacos inmunosupresores; ≥ 15 mm si estaban vacunados de BCG y ≥ 10 mm en el resto de la población. Se realizó QT a todos los que presentaron PT positiva. Además, y para reducir el riesgo de falsos positivos o negativos, también se realizaron pruebas IGRA a los casos con PT mayor o igual a 15 mm y vacunación de BCG, y a los casos con riesgo de inmunodeficiencia (infectados por VIH, trasplantados o tratados con fármacos inmunosupresores). Todos los casos con ITL fueron incluidos para descartar TB.

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra según tuvieran o no infección tuberculosa.

Variable		Variable Infección tuberculosa N=494 (30,1%)	No infección tuberculosa N=1147 (69,9%)	Valor p	Total n (%)
Grupo edad	>21	14 (15,9)	74 (84,1)	<0,001	88 (5,4)
	21-29	114 (24,9)	343 (75,1)		457 (27,8)
	30-59	349 (33,3)	698 (66,7)		1047 (63,8)
	≥60	17 (34,7)	32 (65,3)		49 (3,0)
Sexo	Hombre	480 (31,5)	1045 (68,5)	<0,001	1525 (92,9)
	Mujer	14 (12,1)	102 (87,9)		116 (7,1)
Origen	Español	117 (18,8)	506 (81,2)	<0,001	623 (37,9)
	Extranjero	377 (37,0)	641 (63,0)		1018 (62,1)
Consumo IV drogas	Sí (udi- ex udi)	72 (44,4)	90 (55,6)	<0,001	162 (9,8)
	No (no udi)	422 (28,5)	1057 (71,5)		1479 (90,2)
Tabaco	Fumador/Exfumador	423 (32,3)	887 (67,7)	<0,001	1310 (79,8)
	No fumador	71 (21,5)	260 (78,5)		331 (20,1)
Alcohol	No bebedor	196 (28,9)	483 (71,1)	=0,49	679 (41,4)
	Consumo bajo riesgo	186 (30,1)	431 (69,9)		617 (37,6)
	Consumo riesgo	112 (32,5)	233 (67,5)		345 (21,0)
Situación social	Sin techo o sin hogar	139 (37,7)	230 (62,3)	<0,001	369 (22,5)
	Domicilio	355 (27,9)	917 (72,1)		1272 (77,5)
Infección por VIH	Sí	21 (40,4)	461 (29,9)	=0,07	52 (3,2)
	No	31 (59,6)	1079 (70,1)		1540 (96,8)
Diabetes Mellitus	Sí	15 (30,0)	35 (70,0)	=0,80	50 (3,1)
	No	479 (30,1)	1111 (69,9)		1590 (96,9)

Se incluyeron 1.951 internos, 153 (7,8%) rechazaron inicialmente participar y otros 119 fueron pérdidas o rechazos ocurridos durante el periodo de estudio. La tasa de ITL fue del 30,1%, mayor en los de más edad, en los hombres, en los inmigrantes, en los fumadores y en los que tenían antecedente de uso de drogas intravenosas (Tabla 1). El 2,3% de los ingresados había presentado TB, con una edad media de 45,05 años frente a 41,04 sin antecedentes de TB. El análisis multivariante mostró como factor protector la menor edad (OR=0,95; IC= 0,92-0,98) y como factores de mayor riesgo: a) ser asiático (OR= 8,81; IC= 4,10-18,93) y no tener techo u hogar (OR: 3,07; IC=1,39-6,77).

La prevalencia de ITL en presos es alta, menor a la estimada en estudios previos, y especialmente elevada en hombres, de origen extranjero, fumadores, con antecedentes UDI i sin techo u hogar, según se observa en este trabajo. Es imprescindible el cribado de esta población y el tratamiento de los grupos con mayor riesgo de progresión. En caso de tratamiento, se recomienda el uso del tratamiento directamente observado (TDO) y de pautas cortas, ya que es un grupo con difícil adherencia y a menudo estancias breves en prisión.

Bibliografía

1. Bagchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe* 2023; 4(1):e20. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
2. Mendioroz J, Pequeño S, López-Espinilla M, Martínez-Alguacil H, Sicart E. La tuberculosis a Catalunya l'any 2021. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2023. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/9228/tuberculosis_catalunya_2021_preliminar.pdf?sequence=4&isAllowed=y
3. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España indicadores seguimiento año 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Indicadores_seguimiento_Plan_TB-2021Feb2023.pdf
4. World health organization regional office for europe. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016– 2020.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union, 2018. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-europeanunion>
6. García-Guerrero J, Marco Mouriño A, Sáiz de la Hoya Zamácola P, Vera-Remartínez EJ, Grupo de estudio PREVALHEP de prisiones. Estudio multicéntrico de prevalencia de infección tuberculosa latente en los internados en prisiones españolas. *Rev Esp Sanid Penit* 2010;12: 79-85. doi: 10.4321/S1575-06202010000300003.

Día 14

MESA: Estudio de contactos I

Moderadores: **Ángels Orcau.** *Epidemióloga. Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Celia Cols. *JDN Semergen. Equipo de Atención Primaria Penitenciario Sant Esteve Sesrovires 1 (Brians 1). Sant Esteve de Sesrovires.*

Papel del médico. Descripción de un caso complicado. El ECC en la práctica diaria

M. Luiza de Souza Galvão

Neumóloga. Vall d'Hebron-Drassanes Tuberculosis Unit. Barcelona.

Correspondencia:

M. Luiza de Souza

E-mail: maludesouzagalvao@gmail.com

Cuando un individuo no infectado inhala bacilos tuberculosos puede eliminar el germen sin infectarse, presentar una infección tuberculosa latente o desarrollar la enfermedad tuberculosa.

Cuando la infección tuberculosa no progresa a enfermedad, se dice que el individuo presenta infección tuberculosa, está sano, pero tiene en su organismo bacilos tuberculosos vivos. Esta situación le confiere una inmunidad bastante eficaz, pero no absoluta, frente a infecciones posteriores, aunque también supone un riesgo de enfermar. En 10-15% de los individuos infectados, la inmunidad específica es insuficiente para evitar la enfermedad: en los dos primeros años después de la infección aparece casi el 80% de los casos.

El reservorio principal del bacilo es el hombre, enfermo o infectado. La fuente de contagio casi exclusiva es el enfermo de tuberculosis (TB) respiratoria, sea pulmonar, bronquial o laríngea. El papel como fuentes de infección de otras formas clínicas de TB humana o animal es anecdótico.

La capacidad de contagio de un enfermo viene determinada por la comunicación de sus lesiones con las vías aéreas y es mayor en los enfermos que tienen mayor número de microorganismos en ellas y que los eliminan abundantemente con las secreciones respiratorias. En estos casos los gérmenes se hacen visibles en el examen microscópico (casos con baciloscopia positiva o bacilíferos) indicando un alto grado de contagio. Otros enfermos con menos bacilos, necesitan el cultivo del esputo para demostrarlo (casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo) y tienen una capacidad de contagio 4 veces menor.

La vía de transmisión más importante y habitual de la TB es la vía aérea a partir de un individuo afecto de TB respiratoria bacilífera que al toser, estornudar, reír, cantar o hablar expulsa al aire partículas de secreciones respiratorias que contienen bacilos. Estos pueden ser inhalados por otro individuo. Alrededor del 6% llega hasta los alvéolos pulmonares, donde el bacilo encuentra unas condiciones de reproducción favorables. Si los bacilos consiguen implantarse y multiplicarse, se ha producido la infección.

También se ha descrito la asociación entre los aerosoles generados con la tos y la transmisión de TB entre humanos. La medida directa de los aerosoles generados con la tos en pacientes con TB pulmonar parece ser un nuevo predictor cuantitativo de la infecciosidad que podría estar mejor correlacionada con el riesgo de infección que la baciloscofia de esputo.

Otros factores condicionantes de la transmisión: la extensión de la enfermedad, la presencia de cavernas en la radiografía de tórax, la intensidad y frecuencia de la tos, la exposición a altas concentraciones de aerosoles, algunos fenotipos con sublinajes del bacilo tuberculoso más infectantes, la duración e intimidad del contacto.

En la patogenia de la enfermedad tiene mayor importancia la exposición reiterada a contagios, aunque sean poco intensos, que la exposición ocasional a fuentes con gran capacidad de contagio. Se recomienda considerar que el período de infectividad del caso índice que es bacilífero comienza 3 meses antes de su diagnóstico. Aunque existe la creencia de que se necesita un largo período de exposición para que se establezca la infección

tuberculosa, los estudios más recientes mediante la epidemiología molecular indican que los contactos ocasionales pueden ser suficientes en determinadas circunstancias de la transmisión de la infección.

Los contactos que sufren un déficit de inmunidad son más vulnerables a la infección, como los VIH positivos, los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, los niños entre los 0 y los 4 años (mayor frecuencia de diseminaciones hematógenas), los diabéticos.

También influyen factores genéticos, factores sociales desfavorables, como condiciones de trabajo, de vivienda, hacinamiento, mala nutrición, estrés, o consumo de sustancias tóxicas, como alcohol, tabaco y drogas. Se ha implicado la presencia de polimorfismos genéticos del receptor de la vitamina D que ocasionan su déficit como factor de riesgo para el desarrollo de TB en algunas poblaciones.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

En España se utiliza la tuberculina PPD-RT 23, que utiliza Tween-80 como adsorbente. La prueba de la tuberculina (PT) se basa en la reacción de hipersensibilidad retardada frente a determinados compuestos antigénicos presentes en la tuberculina. Cuando se inyectan en la dermis pequeñas cantidades del PPD se desarrolla una reacción inflamatoria mediada por células Th1 que penetran en el punto de inyección del antígeno, reconocen complejos de péptidos-MHC de clase II en las células que presentan antígeno y liberan citocinas inflamatorias. Éstas aumentan la permeabilidad local de los vasos sanguíneos, quitan plasma al tejido, se deposita fibrina y reclutan células accesorias a este punto, que provocan una hinchazón visible. La reacción comienza a las 5-6 horas desde la inyección, y se lee entre las 48-72 horas, aunque puede persistir hasta una semana. Si ha habido reacción se verá una zona de eritema y otra, habitualmente menor, de induración. Deben marcarse los límites de la induración y medirse con una regla transparente en el eje transversal del brazo.

En el individuo no infectado no se observará reacción alguna y la prueba será negativa. La tuberculina puede repetirse siempre porque no induce sensibilización en el individuo no infectado por micobacterias. La prueba se considera positiva cuando el diámetro transversal en el eje del antebrazo es igual o superior a 5 mm.

A mayor diámetro de la induración, mayor probabilidad de que la respuesta sea por infección tuberculosa y a menor diámetro, aunque la respuesta también puede deberse a la infección tuberculosa, aumenta la probabilidad de que sea consecuencia de una infección no tuberculosa o vacunación con la BCG. Las

reacciones de 15 o más mm de diámetro o las que presentan vesiculación o necrosis suelen ser debidas a infección por el bacilo tuberculoso, pero las excepciones son muy frecuentes y la PT no logra discriminar la respuesta inmunológica de los individuos vacunados con la vacuna BCG o que están infectados con Micobacterias No Tuberculosas. (MNT) de los verdaderos infectados por TB.

Las técnicas de diagnóstico inmunológico in vitro conocidas como IGRAs (Interferon Gamma Release Assays) se basan en la detección de la respuesta de células T a antígenos específicos secretados por *M. tuberculosis*, (ESAT6, CFP10, y TB7.7). El *QuantiFERON-TBGold In-Tube* cuantifica la cantidad de IFN-g mediante una técnica ELISA y el T-SPOT.TB cuantifica la cantidad de células sensibilizadas productoras de IFN-g tras la sensibilización antigénica. Los antígenos utilizados hasta la actualidad son secretados casi exclusivamente por *M. tuberculosis* complex y por algunas MNT como *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*. En los estudios de contactos se ha observado que IGRA presenta una mayor correlación con el riesgo de exposición y diagnóstico de infección que la PT, especialmente en los vacunados con BCG, evitando tratamientos preventivos innecesarios.

Estudio de contactos (ECC)

El objetivo del estudio de contactos es encontrar casos de infección tuberculosa que puedan beneficiarse de un tratamiento para evitar el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, también permite diagnosticar nuevos enfermos que en ocasiones son la verdadera fuente de contagio inicial. En los países con un buen sistema sanitario y un programa de TB estructurado, es recomendable estudiar a los contactos de todos los casos de TB, priorizando aquellos con mayor capacidad infectante y a poblaciones expuestas más vulnerables. Idealmente, el estudio de los contactos debería realizarse de manera centralizada por el centro tratante del paciente o disponer de una buena coordinación entre los distintos niveles asistenciales implicados.

El ECC forma parte esencial de la estrategia de prevención de la TB en los países desarrollados y es una de las actuaciones de medicina preventiva más rentables en términos de coste-efectividad (3-6% de nuevos casos, 50-60% de infección en contactos de casos bacilíferos).

El método tradicional de realizar el ECC se basa en el conocido esquema de los "círculos concéntricos" o "*stone in the pond*", consistente en iniciar la revisión por aquellos sujetos con mayor grado de contacto (contacto íntimo >6h/día), e ir extendiendo el estudio al círculo más externo: contactos frecuentes (diario <6h/día), y contactos esporádicos (no diario <6 h en total), esto se hace tanto a nivel del núcleo familiar, como del espacio lúdico,

o el ámbito laboral: El estudio se detiene cuando se encuentra una tasa de infección igual a la esperada en la población general, y siempre que no se detecte un nuevo caso de TB o una conversión tuberculínica.

En todo caso, debe tenerse en cuenta siempre la infecciosidad del foco emisor (mayor si es una TB cavitada y/o bacilífera) y la susceptibilidad del sujeto receptor (aumentada en niños e inmunodeprimidos), así como el espacio físico donde se ha producido el contacto (mayor riesgo en espacios cerrados donde se comparte la ventilación) y el tiempo de exposición.

Tratamiento profiláctico de los contactos

En los países industrializados con buenos sistemas sanitarios y menor incidencia de enfermedad tuberculosa, está indicado utilizar la quimioprofilaxis de los individuos expuestos a un caso de TB como actuación sanitaria de trascendencia para el control de la TB.

La quimioprofilaxis primaria o tratamiento de la infección probable es la administración de medicación específica en niños en contacto íntimo con un enfermo bacilífero pero sin evidencia de infección tuberculosa (PT negativa), con la doble finalidad de evitar la infección y de avanzar la profilaxis durante el período ventana de 2 a 10 semanas entre el contagio y el viraje tuberculínico.

La quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección tuberculosa intenta evitar el desarrollo de la enfermedad tubercu-

losa en aquellos individuos ya infectados (PT y/o IGRA positivo), sobre todo en aquellos individuos infectados recientemente.

Las pautas actualmente utilizadas son: la isoniacida 6 meses, la rifampicina 4 meses y la combinación de rifampicina e isoniacida durante 3 meses. En los casos en que el caso índice se conoce resistente a estos fármacos se puede optar por no tratar y realizar un seguimiento clínico radiológico estrecho, o utilizar fármacos de segunda línea con sensibilidad comprobada. A todos los pacientes en tratamiento habrá que hacer un seguimiento clínico y analítico para estimular el cumplimiento y detectar signos y síntomas de toxicidad medicamentosa.

Bibliografía recomendada

- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, *et al.* [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis] *Arch Bronconeumol.* 2010 May;46(5):255-74. doi: 10.1016/j.arbres.2010.02.010. Epub 2010 May 5
- Gullón-Blanco JA, Rodrigo-Sanz T, Tabernero-Huguet E, Sabria-Mestres J, Anibarro L, Villanueva-Montes MA, *et al.*; Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Estudio de contactos de pacientes con tuberculosis en España: Análisis de costes. *Arch Bronconeumol.* 2021. En: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.09.016>
- Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Revés R, Ahmed A, *et al.* Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-1):1-11. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
- Mir I, Daudén E, Solano G, López FJ, Taxonera C, Sánchez P, *et al.* [Consensus document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment] *Arch Bronconeumol.* 2016;52:36-45.

Papel de enfermería en el estudio de contactos en la unidad clínica de tuberculosis

María de los Desamparados Grijota Camino^{1,2}, María José Luque Rodríguez¹, Sandra Pérez Recio¹, Nuria Sabé^{1,3}, Miguel Santin^{1,3}

¹Unidad de Tuberculosis. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ²Departamento de Enfermería Fundamental y Clínica. Facultad de Enfermería. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ³Departamento de Ciencias Clínicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

María de los Desamparados Grijota Camino
E-mail: m.dgrijota@bellvitgehospital.cat

El abordaje de la infección tuberculosa latente (ITL), es un elemento esencial de la Estrategia Fin de la TB; especialmente en los países con baja incidencia, donde la principal fuente

de nuevos casos es la reactivación endógena de la infección latente¹. Dada la limitada capacidad de las pruebas diagnósticas para identificar a las personas que progresarán a TB activa - la

prueba de la tuberculina (PT) y los IGRA- los esfuerzos se centran en evaluar y tratar aquellas con mayor riesgo para enfermar, en caso de estar infectadas.

La importancia del estudio de contactos

El estudio de contactos (ECs) permite detectar infección reciente, ofreciendo así la oportunidad de cortar su transmisión, y el desarrollo de nuevos casos, ya que el riesgo de enfermar ocurre esencialmente en los dos primeros años tras la primoinfección. Sin embargo, para ser efectiva, esta medida requiere identificar y captar a los contactos, y conseguir que completen el estudio diagnóstico y el tratamiento. Se estima que las tasas de conclusión de tratamiento de infección TB no superan el 65%². Sin embargo, los resultados deben ser incluso inferiores, si se tiene en cuenta que la mayoría de los estudios se centran en los contactos que inician tratamiento, y no en el conjunto de los que tendrían indicación de ser estudiados y tratados, si precisasen. De hecho, las pérdidas más importantes en la cascada de diagnóstico y tratamiento de infección TB se producen en los primeros escalones de la misma, es decir durante la captación y la presentación a la primera cita³. Lograr los efectos deseados del ECs requiere disponer de la organización, infraestructura, programas y profesionales para optimizar cada uno de los pasos de la cascada de diagnóstico y tratamiento de infección TB.

El papel de enfermería en el estudio de contactos en las Unidades de TB

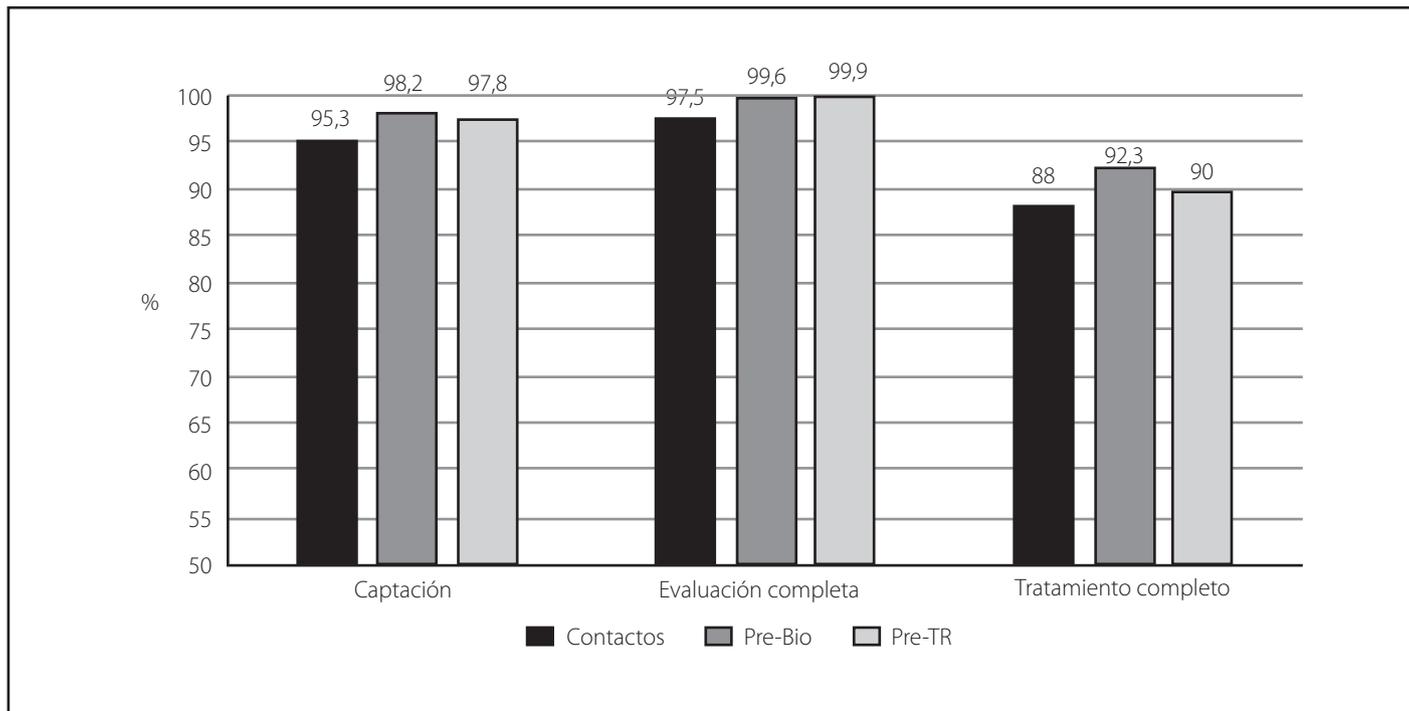
En España existe mucha diversidad en la provisión de la asistencia a la TB, conviviendo unidades específicas, con otros sistemas donde la atención se provee en la red asistencial general de los distintos sistemas sanitarios. El Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) cuenta con una Unidad Clínica de TB (UCTB) que inició su andadura como consulta monográfica hace más de 35 años, disponiendo ya entonces de personal de enfermería. En 2003, la asistencia de la TB de la región sanitaria de influencia del HUB se centralizó en Unidades hospitalarias de Control de la TB.

En la UCTB-HUB, la enfermera especialista gestiona el proceso asistencial de los casos, de sus contactos, su tratamiento y seguimiento. En la práctica, enfermería actúa como Enfermería de Práctica Avanzada (EPA). Aunque dicha categoría en el campo de la TB no está aún reconocida en el Institut Català de la Salut, la entidad trabaja en la actualidad para reconocer esta enfermería especialista en TB como EPA. El Consejo Internacional de Enfermería (CEI) propone que se defina la figura de EPA como *“aquella que ha adquirido un conocimiento experto, habilidades*

*para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas para una práctica expandida, ...”*⁴.

El ECs en la UCTB-HUB incluye adultos expuestos al caso índice en el ámbito familiar y contactos comunitarios cercanos. Los expuestos en el ámbito laboral, escolar y otros, son estudiados por la *Agència de Salut Pública de Catalunya* (ASPC) mediante su Unidad de Vigilancia Epidemiológica (UVE) de la zona. Los contactos cribados por la UVE, mediante la PT, si resultan positivos son derivados a la UCBT-HUB. Los niños (<18 a) expuestos, son derivados a la UCTB pediátrica. El proceso de ECs se inicia con la *identificación y captación* por parte de enfermería de las personas expuestas, mediante la entrevista con el caso índice y acompañantes, y con el soporte, si es preciso de la UVE. Una vez reclutados, a los contactos se les realiza una *valoración clínico-epidemiológica*, mediante la recogida de variables demográficas, clínicas (tanto las referentes a TB como otras condiciones médicas y tratamientos), y epidemiológicas. El proceso se continua con la realización de una *prueba diagnóstica de infección TB* (en la UCTB-HUB usamos el IGRA QuantiFERON-TB Gold-Plus). A los contactos con resultado positivo se les practica una Rx de tórax, y si es factible, recogida de muestras respiratorias para descartar enfermedad activa. También se realizará, de entrada, Rx de tórax a aquellos que presenten clínica respiratoria, independientemente del resultado del IGRA. Una vez descartada enfermedad activa, a los contactos con el IGRA positivo se les *ofrece tratamiento de infección TB*. Este es un punto crucial en el proceso, en el cual la enfermera especialista continua el asesoramiento sobre la infección y enfermedad TB, y sus implicaciones, además de explicar el objetivo del tratamiento, sus potenciales efectos secundarios, el protocolo completo a seguir para alcanzar el objetivo, y facilitar las vías de comunicación con el equipo terapéutico. El proceso se continua mediante *visitas enfermeras regulares de seguimiento* -según protocolo- para el control de adherencia y detección de efectos adversos. La pauta de elección para el tratamiento de infección TB es la combinación de rifampicina e isoniazida, durante 3 meses. La adherencia se evalúa en cada visita mediante la entrevista clínica y color de la orina, en caso de rifampicina, o la detección colorimétrica de metabolitos de isoniazida, en su caso. Una vez finalizado el tratamiento se realiza una visita presencial conjunta facultativa y de enfermería y se repite la Rx de tórax. A la finalización del proceso se remiten los resultados a la ASPB.

Recientemente hemos llevado a cabo una evaluación de la cascada asistencial en ITL en la UCTB-HUB, en un periodo de 16 años (2006-2020). Las tasas de captación de contactos (95,3%), retención y conclusión del proceso asistencial (97,5%) y la finalización exitosa del tratamiento (88%) (Figura 1), son muy satisfactorias, en comparación con lo reportado en la literatura.

Figura 1. Evaluación de la cascada asistencial de infección tuberculosa en poblaciones de riesgo.

Evaluación de las variables utilizados para valorar el riesgo de infección en el ECs

Llevamos a cabo un análisis de los 678 contactos adultos, no laborables, estudiados en la UCTB-HUB entre 2007 y 2022 mediante QuantiFERON-TB Gold⁵. El propósito del estudio fue determinar en qué medida un modelo basado en la combinación de variables relacionadas con el caso índice (demografía, cavitación, baciloscopia), la persona expuesta (demografía, procedencia) y las características del contacto (convivencia/no convivencia, contacto íntimo/frecuente/ esporádico, entre otros) era capaz de predecir infección en contactos estudiados. Si bien está razonablemente bien definido el riesgo de infección en función de la presencia de cavitación y baciloscopia positiva de esputo, se sabe muy poco sobre la intensidad y duración de la exposición, de la susceptibilidad del contacto, y otros factores.

El modelo obtenido mostró una muy baja capacidad predictiva de infección tuberculosa entre los contactos, hallando, además, diferencias en los factores de riesgo de infección entre población autóctona e inmigrante. Dicho hallazgo debería hacerlos reflexionar si los parámetros históricamente utilizados para realizar el ECs deberían ser los mismos en ambas poblaciones. Los valores sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para infección fueron respectivamente: 53% para inmigrantes, y 26% para

autóctonos; 67% para inmigrantes, y 90% para autóctonos; 64% para inmigrantes, y 70% para autóctonos, y 57% para inmigrantes y autóctonos. El índice de Kappa para la concordancia entre el modelo producido y lo que ocurrió en la cohorte fue pobre, obteniendo unos valores de 0,21 para inmigrantes y 0,18 para autóctonos.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
2. Grijota-Camino MD, Pérez-Recio S, Trapero C, Luque MJ, Casellas M, Sabé-Fernández N, Santin M. Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27:315-21.
3. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1269-78.
4. International Council of Nurses. Directrices de enfermería de practica avanzada 2020 [Internet]. 2020. 1-43 p. Available from: https://www.icn.ch/system/files/documents/2020-04/ICN_APN%20Report_ES_WEB.pdf
5. Grijota-Camino M.D, Luque Rodríguez MJ, Pérez-Recio S, Sabe N, Suárez Cuartín G, Santin M. Estudio de contactos de tuberculosis: ¿se puede predecir el riesgo de infección? XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Santiago de Compostela. 1-3 junio de 2023.

Enfermera de salud pública: prevención y control de la tuberculosis en la comunidad

Pere Simón^{1,2,3}, Raquel Prieto^{1,2,4}, Isabel Marcos^{1,3}, Raquel Rodríguez^{1,3}, Miriam Ros^{1,3}, Eva Masdeu^{1,3}, Carmen Serrano^{1,2,3}, Joan Pau Millet^{1,2,3}

¹Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. ³Institut de Recerca Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona. ⁴Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS). Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Correspondencia:

Pere Simón

E-mail: psimon@aspb.cat

Introducción: Los orígenes

La figura de enfermería de salud pública nació en el s.XIX en Inglaterra (Liverpool) de la mano de William Raithbone, un comerciante que intercambiaba ideas con Florence Nightingale. Las funciones que definieron en un principio para las enfermeras de salud pública fueron:

- La visita domiciliaria a personas enfermas
- Educación sanitaria
- Asistencia social

En aquel momento la asistencia a las personas enfermas se realizaba exclusivamente en los Hospitales, con lo que trasladar el cuidado de las personas enfermas a sus casas fue un cambio relevante para la época. En 1862, en Liverpool, se abrió la primera escuela de enfermería de salud pública del mundo. El éxito de esta escuela hizo que se extendieran a otras ciudades de Inglaterra (Manchester, Leicester, Londres, ...) y posteriormente a Estados Unidos. En España, desafortunadamente, estas ideas no tuvieron mucho eco y durante décadas no existió ningún movimiento parecido al inglés. Existía una rica tradición de atención hospitalaria, y no es hasta la aparición de las enfermeras visitadoras sanitarias, que encontramos una relación con la enfermera de salud pública. En 1923 aparecen las visitadoras puericultoras, pero no es hasta 1935 en la que destaca la figura de Concepción Arenal como la precursora la enfermería especializada en salud pública en España. Entre sus enseñanzas destacaban la higiene general, la medicina social, la realización de fichas epidemiológicas de enfermedades infecciosas, etc. Las primeras 50 plazas que se crearon en España, entre otros lugares, llevaban a cabo su trabajo en los *Dispensarios Antituberculosos de Madrid y provincias*, estás hacían educación sanitaria, daban información y hacían visitas domiciliarias. Se fueron adaptando los estudios que incluían el bienestar de la comunidad y entre los objetivos

especiales estaban las enfermedades infecciosas, la tuberculosis y las enfermedades venéreas. Con la Guerra Civil española (1936-39) y la instauración del nuevo régimen se detiene la evolución de la enfermera visitadora y trunca el desarrollo de la enfermería de salud pública en España.

La enfermera de salud pública y su lucha frente a la tuberculosis

A pesar de las limitaciones en el desarrollo de la enfermería de salud pública, la atención y el cuidado a las personas con tuberculosis ha estado presente a lo largo de su historia. Las principales actividades desarrolladas durante el s. XIX fueron:

- Educación sanitaria con especial atención en la prevención de la enfermedad
 - Atención a las personas enfermas en los dispensarios de tuberculosis
 - Visitas domiciliarias a casa de los enfermos con tuberculosis
- Además de las anteriores, durante el s. XX y hasta la actualidad se incorporan:
- Estudios de contactos comunitarios: realización de la prueba de la tuberculina en los ámbitos laborales, sociales o de ocio.
 - Se amplía el seguimiento de la persona enferma a todo su entorno, se valora el entorno familiar, social, laboral y de ocio para detectar personas en riesgo y prevenir la enfermedad.
 - Coordinación y seguimiento conjunto con el equipo asistencial que diagnostica, trata y realiza el estudio de contactos de convivientes, seguimiento de resistencias antibióticas. La atención multidisciplinar que requiere la persona con tuberculosis implica la participación coordinada de muchas disciplinas (microbiología, atención primaria, trabajo social, salud pública, neumología, enfermedades infecciosas, enfermería, pediatría, biología, etc).

- Valoración y colaboración con los equipos de tratamiento directamente observado (TDO), trabajo social, educación social, etc. Se amplía el cuidado de la persona enferma a una atención integral que engloba todos los parámetros biopsicosociales.
- Trabajo conjunto con los Agentes Comunitarios de Salud (ACS) para la atención a las personas procedentes de distintos países y culturas.
- Colaboración en la realización de los estudios epidemiológicos y en la investigación de brotes, así como en las actividades de cribado.

Las enfermeras de salud pública en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona

El programa de prevención y control de la tuberculosis de Barcelona (PPCTB) nace en el 1986 desde el Servicio de Epidemiología del *Institut Municipal de Salut (IMS)*, ahora *Agència de Salut Pública* de Barcelona de la mano del Dr. Joan Caylà con el objetivo de:

- Aumentar las declaraciones (mejorar la vigilancia epidemiológica).
- Realizar estudio de los contactos (convivientes y no convivientes) de casos de tuberculosis.
- Seguimiento de los casos y verificar que las personas realicen el tratamiento prescrito.

Desde sus inicios cuenta con la presencia de enfermeras de salud pública que trabajan para conseguir los objetivos anterior-

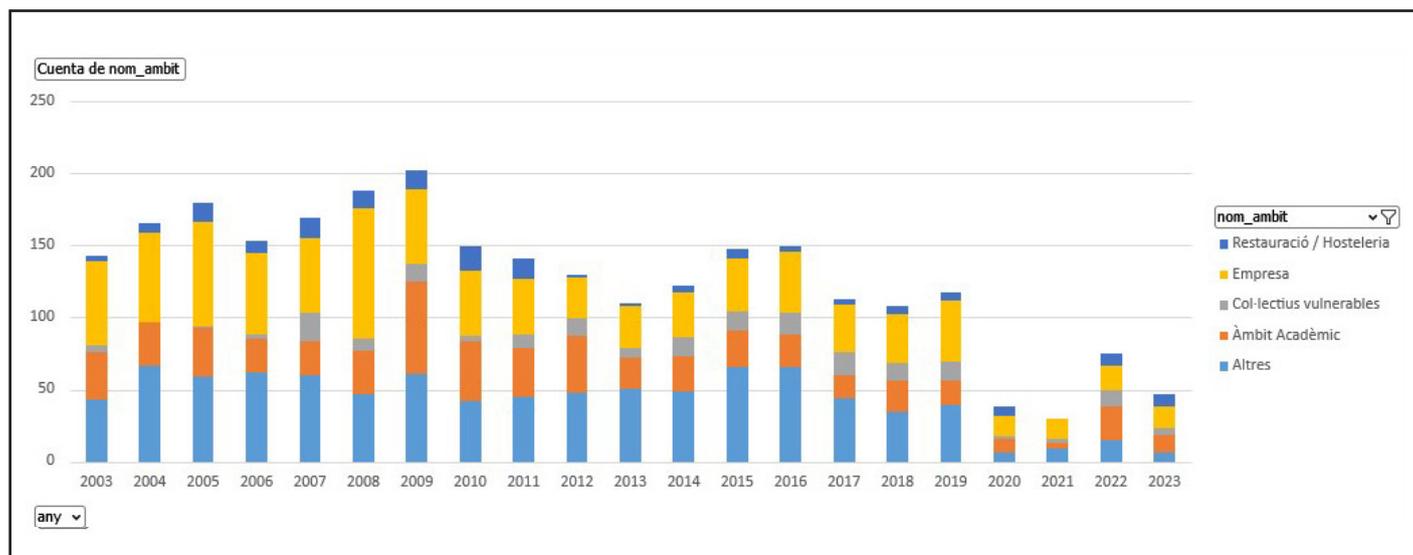
mente descritos. Las principales actuaciones que se realizaban desde del inicio del programa fueron:

- Visitas semanales a los grandes hospitales de la ciudad y el dispensario de tuberculosis.
- Búsqueda activa de personas enfermas: revisión resultados laboratorio, altas hospitalarias, etc.
- Realización del seguimiento de los enfermos con vistas domiciliarias y/o llamadas telefónicas hasta conseguir la curación de la persona enferma.
- Valoración de las personas expuestas con riesgo de desarrollar la enfermedad: Realización de estudios de contactos en todos los ámbitos (Familiar-conviviente, laboral, lúdico, social, ...) y cribados.

Además de la incorporación de las enfermeras de salud pública el PPCTB a lo largo de los años ha impulsado la incorporación de:

- El tratamiento directamente observado y el ingreso en el centro sociosanitario *Serveis Clínics*.
- Los Agentes Comunitarios de Salud.
- La Unidades Clínicas de Tuberculosis. Con enfermeras clínicas o gestoras de casos.
- Seguimiento coordinado de las resistencias antibióticas extremadamente resistentes y multiresistentes (XDR-MDR).
- Hospitalización terapéutica obligatoria (HTO) vía judicial para garantizar el tratamiento y aislamiento de personas que no quieren medicarse.
- La investigación de brotes, primero incorporando técnicas de laboratorio como la RFLP (análisis de los polimorfismos

Figura 1. Número de estudios de contactos realizados en la ciudad de Barcelona. Período 2003-2023.



Fuente: Raquel Prieto. Servicio Epidemiología. Agència Salut Pública de Barcelona.

del tamaño de los fragmentos de restricción) y actualmente se está trabajando en la secuenciación completa del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*.

- La realización de estudios multicéntricos y multidisciplinarios así como la colaboración en ensayos clínicos multicéntricos para nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos tanto para la enfermedad como para la infección tuberculosa latente.

Todos estos cambios han supuesto también cambios en las funciones de la enfermera de salud pública, acompañado también por los cambios formativos y el acceso a estudios de Grado, Máster y Doctorado de la Especialidad de Salud Pública. En esta última década se ha incorporado a sus funciones:

- Coordinación con las Unidades Clínicas de Tuberculosis, el programa de tuberculosis de prisiones y los equipos de TDO comunitario (ETODA).
- Realización, registro y análisis de los estudios de contactos comunitarios realizados (Figura 1).
- Participación en estudios de investigación, realización de trabajos final de Máster y Doctorado.
- Atención a los colectivos vulnerables, coordinación con los recursos para personas sin domicilio, menores no acompañados, centros de atención y seguimiento de las adicciones, etc.
- Incorporación en grupos de trabajo multidisciplinar para el seguimiento y manejo de resistencias antibióticas, detección de brotes con soporte de estudios moleculares...

Conclusión

La atención de la persona con tuberculosis requiere un enfoque integral que va más allá de la persona enferma e incluye

todo su entorno (familiar, social, laboral, ...). El abordaje de esta enfermedad en el entorno de una gran ciudad permite potenciar las intervenciones comunitarias y el trabajo de campo que todo epidemiólogo debería realizar para conocer lo mejor posible el territorio en el que desarrolla su actividad. La enfermera de Salud Pública es la figura ideal para garantizar una buena vigilancia y realizar las intervenciones de prevención y control en el ámbito comunitario y coordinar todos los actores que participan en la atención de la persona con tuberculosis, tanto del ámbito hospitalario como de atención primaria y social. Incorporar esta figura y maximizar sus funciones es clave para avanzar en la prevención y el control de una enfermedad que continúa afectando a toda la población, especialmente a las personas más vulnerables.

Bibliografía recomendada

- Álvarez-Dardet C, Gascón E, Alfonso M, Almero A. Los orígenes de la enfermería de salud pública. *Gac Sanit*. 1988; 9(2):290-293. Consultado en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S0213911188709437>
- Organización Panamericana de la Salud. La Enfermería de Salud Pública y las Funciones Esenciales de Salud Pública: Bases para el Ejercicio Profesional en el siglo XXI. Washington: 2001. Consultado en: <https://www.paho.org/es/file/40708/download?token=8Q-0Tb92>
- María Eugenia Galiana-Sánchez: Historia de la enfermería de salud pública en España y el contexto internacional. *European Journal for Nursing History and Ethics* 2019. 1 Consultado en: <https://doi:10.25974/enhe2019-12es>
- Dios-Aguado M de, Peters AA, Peres MA de A, Gómez-Cantarino S. Enfermera visitadora modelo vanguardista de cuidados de salud en España. *Esc Anna Nery*. 2023;27:e20220293 Consultado en: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2022-0293es>
- Caylà and Orcau: Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine* 9:127. (2011) Consultado en: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-127>

El EECC del proyecto integrado de investigación en tuberculosis SEPAR

José Antonio Gullón Blanco

Hospital Universitario San Agustín. Avilés.

Correspondencia:

José A. Gullón

E-mail: josegubl@gmail.com

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico, en el que participaron 13 hospitales de 6 comunidades autónomas. Se incluyeron todos los contactos de pacientes diagnosticados de tuberculosis entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019. Los datos fueron registrados en la base de datos de PII-TB a la cual se accedía por medio de usuario y contraseña administrados a cada uno de los investigadores.

Se analizaron 1035 contactos de 265 casos índice, 63% el ámbito familiar, 12,9% escolar, 11,5% en espacio lúdico y 11,2% en el lugar de trabajo. En el 33% se constató antecedentes de vacunación BCG y en 2,6% de inmunodepresión. En el 72% de los sujetos el estudio se llevó a cabo en Unidades Específicas de Tuberculosis.

La tasa global de infección tuberculosa fue del 33,4%: 38% en convivientes, 38% cuando el caso índice era de origen pulmonar. Es conveniente destacar que una tercera parte de los contactos con caso índice de localización extrapulmonar o cuando la exposición era esporádica, fueron definidos como infectados. La tasa de infección tuberculosa es ligeramente inferior a la comunicada en series previas en nuestro entorno, lo que creemos podría estar condicionado en parte por los métodos diagnósticos empleados. En este sentido, la prueba de la tuberculina se realizó en el 81,5%, IGRAs en el 45% y ambas técnicas se utilizaron conjuntamente en el 34% de los contactos; en el 40% de los casos en que el IGRA era negativo y en el 38% en los que la prueba de tuberculina era positiva, no se realizó otro método diagnóstico. Debemos tener en cuenta que guías clínicas recientes recomiendan utilizar IGRAs junto con la prueba de tuberculina, al menos secuencialmente, cuando ésta es positiva en vacunados y simultáneamente en determinados colectivos (inmunodeprimidos, niños < 5 años ...), ya que se consigue detectar un mayor número de infectados, como también se pone de manifiesto en nuestro estudio en el que la proporción de infectados era del 48% cuando se realizaban ambas técnicas en contraposición con el 40% si solo se hacía determinación de IGRAs o el 27% si se empleaba la prueba de la

tuberculina como única técnica diagnóstica. Además, también se diseñó un estudio de coste efectividad, que puso de manifiesto que la estrategia de utilizar conjuntamente ambas técnicas resultaba coste-efectiva tomando como estrategia base para comparar, practicar solo prueba de tuberculina.

De los 346 pacientes diagnosticados de infección tuberculosa, en 304 se indicó tratamiento preventivo (TITL), 11 lo rechazaron, 296 (85%) lo iniciaron y 265 (89,8%) lo completaron, siendo los regímenes usados isoniazida con rifampicina durante 3 meses (3HR) en 141 (53,8%), isoniazida durante 6 meses (6H) en 109 (41,6%) isoniazida durante 9 meses en 8 (3,1%) y rifampicina 4 meses en 4 (1,5%); únicamente ocurrieron efectos secundarios graves que motivaron la retirada del tratamiento en 9 sujetos (3,1%): 6 habían recibido la pauta 6H, y los pacientes mayores de 65 años presentaron efectos secundarios en un porcentaje más elevado (7,1%), pero sin diferencias significativas con respecto a los más jóvenes (3,1%). Las tasas de inicio de tratamiento y finalización cumplen los requisitos exigidos por diferentes guías clínicas y la Organización Mundial de la Salud, y son significativamente más elevadas que las descritas en otros países con baja incidencia de enfermedad como Estados Unidos de América y Canadá, hecho que podría estar condicionado por el Sistema de Salud de nuestro entorno, que asegura cobertura universal gratuita y porque en la mayor parte de los casos la terapia se comenzó en Unidades Específicas de Tuberculosis (UTB), lo que se ha demostrado que ejerce una influencia positiva el seguimiento y control de los pacientes (en nuestra serie la tasa de cumplimiento era de 92,5% en UTB, en contraposición con el 67% cuando se iniciaba en Atención Primaria). Por otro lado, la proporción de pautas cortas de tratamiento, 3HR en la presente serie, debería ser más elevada, debido a que es la estrategia recomendada en la última actualización de la OMS y los CDC; aún más, si tenemos en cuenta que en el análisis de coste efectividad, anteriormente mencionado, 3HR se mostró dominante (menos costoso y más efectivo) que el resto de las pautas.

En 33 pacientes no se recomendó TITL por su médico responsable, lo que se relacionó de manera estadísticamente significativa con edad mayor de 65 años, presencia de enfermedades asociadas, exposición fuera del ámbito familiar y estudio en lugares diferentes a una Unidad Específica de Tuberculosis.

Como conclusión y enseñanzas extraídas de nuestra muestra, se podrían reseñar: 1) el estudio de contactos debe ser lo más amplio posible, no limitado a convivientes o contados de caso índice bacilífero y preferentemente realizado en UTB; 2) debemos utilizar PT e IGRAS, simultáneamente, y si no es posible, al menos secuencialmente; 3) para el tratamiento preventivo, las pautas cortas son de elección y la edad, por sí sola, no debería suponer un factor limitante para recomendarlo.

Bibliografía recomendada

- Gullón JA, García-García JM, Villanueva MA, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals M, *et al.* Costes de la tuberculosis en España: factores relaciona-

dos. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(12):583-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.002>.

- Gullón Blanco JA, Rodrigo Sanz T, Álvarez Navascués F, Tabernero Huguet E, Sabría Mestres J, García-García JM, *et al.* Estudio de contactos de pacientes con tuberculosis: organización y prevalencia de la infección tuberculosa latente. *Arch Bronconeumol.* 2021;509-11. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.12.021>
- Gullón-Blanco JA, Rodrigo Sanz T, Álvarez Navascues F, Tabernero-Huguet E, Sabría-Mestres J, García-García JM, *et al.* Completion of treatment for latent tuberculosis infection in a low prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(4):321-3. <http://doi.org/10.5588/ijtld.20.0862>
- Gullón-Blanco JA, Rodrigo-Sanz T, Tabernero-Huguet E, Sabría-Mestres J, Anibarro L, Villanueva-Montes MA, *et al.* Tuberculosis contacts tracing in Spain: Cost analysis. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(5):448-45. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.09.021>.
- Gullón Blanco JA, Rodrigo Sanz T, Álvarez Navascues F, Tabernero Huguet E, Sabría Mestres J, García García JM, *et al.* Tuberculosis Infection Treatment: Compliance and Factors Related with Initiation. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(5):334-6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.12.011>

Recomendaciones para el cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en Cataluña

Sandra Pequeño en nombre del Grupo elaborador del documento: “Recomanacions per al cribatge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya”

Epidemiòloga. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Barcelona.

Correspondencia:

Sandra Pequeño

E-mail: spequenyo@gencat.cat

El referido documento, ha sido elaborado por un grupo multidisciplinar compuesto por profesionales del ámbito asistencial y epidemiólogos.

El objetivo de este documento es presentar las estrategias a realizar en los grupos de riesgo que son candidatos para la detección sistemática y el tratamiento de la ITL. Los objetivos específicos incluyen la identificación y priorización de grupos de población en riesgo para el cribado selectivo, incluyendo la definición de un algoritmo y la recomendación de opciones de

tratamiento específicos. Las recomendaciones se presentan lógicamente según la cascada de atención para la gestión de la ITL: identificación de poblaciones en riesgo, exclusión de TB activa, las pruebas diagnósticas de ITL, el tratamiento preventivo, la monitorización de eventos adversos, adherencia y de la finalización del tratamiento, seguimiento y evaluación.

Para acceder al documento completo, desde el siguiente enlace: <https://hdl.handle.net/11351/9629>

MESA: Estudio de contactos II

Moderadores: **Miguel Santín.** Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
Pere J. Cardona. Servicio de Microbiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

¿Qué se espera en el estudio convencional de contactos de los estudios de genómica? [Qu'y a-t-il derrière les coulisses ?]

Juan B. Bellido-Blasco¹, Mariana G. López², Aurora Blasco-Mollá¹, Juan Carlos Gascó-Laborda¹, Sergio P. Viciado-Mata¹⁻³, Oscar Pérez-Olaso¹, Gabriela D. Deaconescu¹, Iñaki Comas²

¹Grupo Interdepartamental de Tuberculosis, Castellón. Unidad acreditada por SEPAR (Dra. Margarita Marín). ²Unidad de Genómica de la Tuberculosis, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC). ³Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínic Universitari de Valencia..

Correspondencia:

Juan Bellido

E-mail: bellido_jua@gva.es

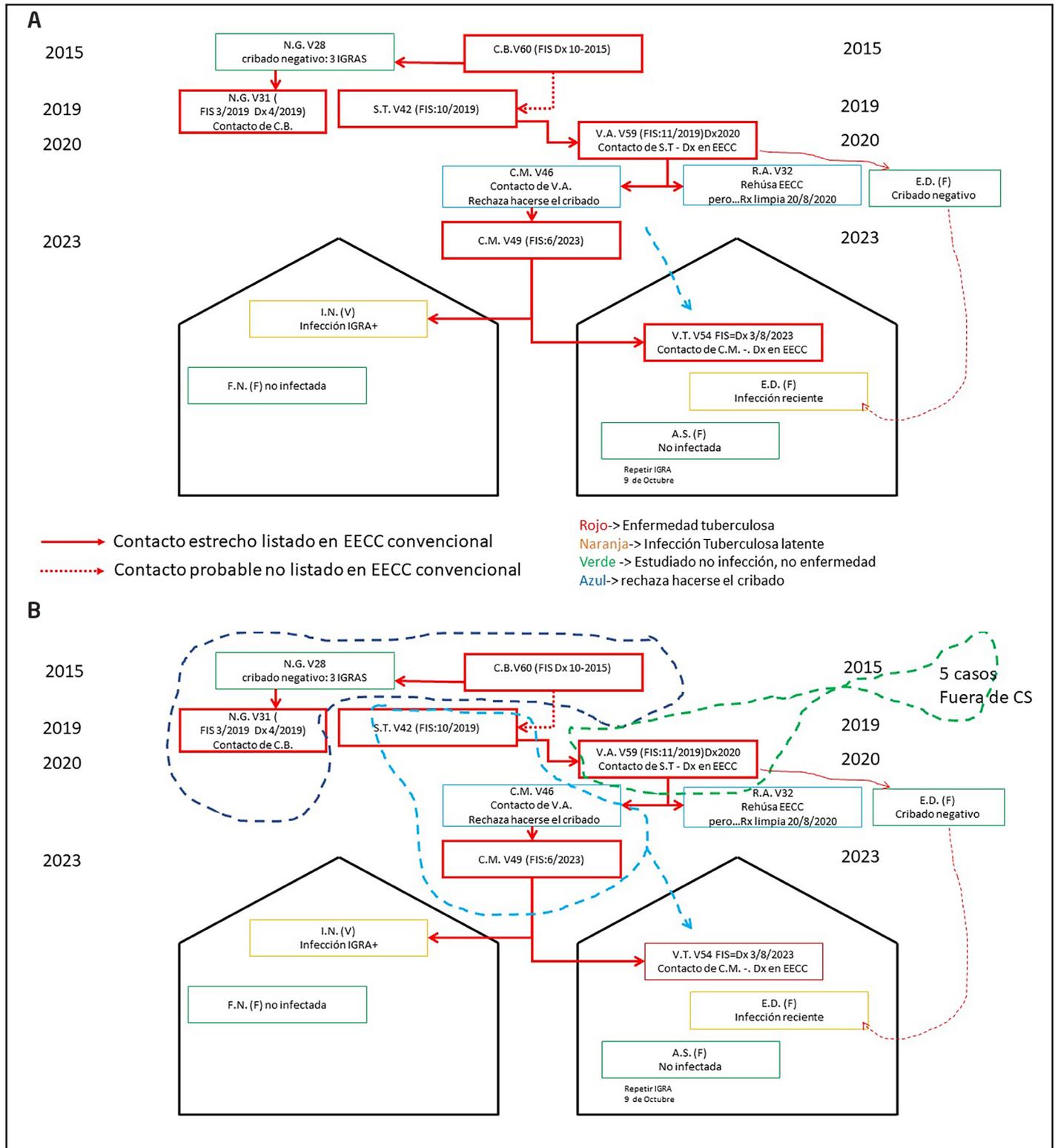
Cuando se nos propuso participar en estas Jornadas de tuberculosis (TB), todavía estábamos recuperándonos tras el impacto que la pandemia que la COVID-19 había ocasionado a los servicios de Epidemiología, Microbiología Clínica y Genómica (SeqCovid), entre otros. Ahora bien, ello no significaba que no hubiera nada que aportar en este momento, en noviembre de 2023, que será cuando lean esto. La tuberculosis sigue ahí. Y aquí estamos, de nuevo, enfrentándonos a los problemas que sólo estaban parcial y pasajeramente arrumbados. En este texto intentaremos resumir algunas ideas y propuestas entresacadas de la experiencia acumulada durante la colaboración del Grupo Interdepartamental de Tuberculosis de Castellón con la Unidad de Genómica de la Tuberculosis y el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC). No abordaremos aquí el análisis formal y numérico de los resultados combinados de epidemiología y genómica en tuberculosis, como pudieran ser la comparación de los casos aislados vs los de pertenecientes a cadenas de transmisión, la cuantificación de la transmisión reciente, la concordancia entre brotes detectados con y sin genómica, la sensibilidad del Sistema de Vigilancia Epidemiológico clásico para detección de clústers, etc.

Mirando atrás, en el año 2018, expusimos en este mismo foro (XXII Jornadas de la fUITB) tres ejemplos de estudio de contactos (EECC) mediante epidemiología genómica y epidemiología convencional¹. Dos años después, en 2020, expusimos otro brote complejo en el que pudimos vincular los casos de Castellón con

una paciente diagnosticada en Pontevedra (a más de 1.000 km de Castellón), gracias a la secuenciación completa y, hay que decirlo, a la colaboración también del Dr. Luís Aníbarro, neumólogo de la ciudad gallega. Al mismo tiempo, hemos seguido atentamente el trabajo de otros grupos con experiencia en EECC que incorporan la genómica en su práctica, con especial atención a población inmigrante en nuestro país³. En este camino, se ha propuesto la denominación de EECC "refinados" cuando se acopla la genómica a los EECC (véase el editorial en este mismo número de la revista).

Los EECC convencionales se plantean según la estrategia de "círculos". Además, podemos diferenciar los EECC descendentes o ascendentes (o combinados), según la sea la finalidad de la búsqueda de infectados o casos, respectivamente. Así, somos capaces de describir y analizar un escenario mediante las técnicas clásicas de entrevista e interpretación de información clínica y epidemiológica. Ese escenario -simple o complejo- es eso: lo que se ve. Pero, especialmente por las características de la infección tuberculosa, puede que haya algo más. Suele haberlo. La genómica nos ayuda a desvelar qué hay más allá de esa escena visible, entre bastidores, *derrière les coulisses*. Con esa información podemos confirmar brotes sospechados; podemos identificar cadenas de transmisión que no veíamos y re-encuestar casos; podemos buscar contactos allá donde los debería haber, eslabones perdidos; podemos también descartar casos aparentemente asociados. Esto es algo que aporta la genómica a la epidemiología de campo. Ahora bien, para que todo ello tenga

Figura 1. Esquema de un caso a estudio, todavía en investigación. Posible cadena de transmisión trazada en (A) mediante el EECC convencional, y en (B) tras los resultados aportados por la genómica, con tres clústers identificados (áreas delimitadas por líneas discontinuas). Contexto: población inmigrante y pobre, residente en asentamientos de una zona periurbana semiabandonada por razones urbanísticas. Cada paciente en un recuadro con color; entre paréntesis fecha de inicio de síntomas (FIS) o diagnóstico (Dx). EECC, estudio de contactos. [Esquema elaborado por Sergio P. Viciado, residente de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia- Sección de Epidemiología CSP Castellón].



aplicación práctica en los EECC convencionales y se incorpore en los programas de control de TB, ¿qué sería deseable? He aquí algunos aspectos a considerar:

- Trabajo en estrecha colaboración MGE: Microbiología-Genómica-Epidemiología (y social, ver último párrafo). Información compartida en sentido bi-direccional.
- Resultados compartidos... en tiempo suficiente para usar esa información durante el trabajo en epidemiología de campo: revisión de casos, ampliación de cadenas, explicación de la transmisión y toma de decisiones en consecuencia.
- Tener en cuenta el área geográfica-administrativa que cubre la investigación epidemiológica y genómica (cadenas de transmisión que alcanzan otras circunscripciones, casos "aislados" que, sencillamente, están en otras áreas).
- Mejora de los indicadores de evaluación de los programas de control de la tuberculosis si se acoplan los estudios de genómica (número de casos detectados en EECC, número de contactos por caso, etcétera).

En la Figura 1 se muestra un ejemplo -todavía en investigación- de una posible cadena de transmisión en población inmigrante y de bajo nivel económico, residentes en varios asentamientos de una zona periurbana. Trazada mediante un minucioso EECC convencional, y tras los resultados de la genómica disponibles.

Finalmente, hay un aspecto de primer orden que no lo puede resolver la colaboración MGE, citada en el paréntesis del primer punto. Es el relativo a los factores socio-económicos y culturales que, a distinta escala, determinan las circunstancias de la vida y posibilidades de las personas afectadas por la TB^{4,5}. En su escala

más cercana, por ejemplo, es imprescindible el trabajo de los agentes comunitario de salud⁵ y las ONG en la detección de casos, estudio de contactos y su seguimiento.

Bibliografía

1. Comas I, Cancino-Muñoz I, Romeu-García MA, Arnedo-Pena A, Bellido-Blasco JB. Complementariedad entre la epidemiología genómica y la epidemiología convencional: ejemplos de su aplicación práctica en Castellón. *Rev Enf Emerg* 2018;17(3):142-6 http://www.enfermedadesemergentes.com/revistas/enf_emergentes_3-2018.pdf
2. Gascó-Labordá JC, Bellido-Blasco JB, Comas I. Investigación epidemiológica y genómica de brotes complejos en TB y COVID-19. Mesa: Brotes complicados. Importancia de los cribados XXIV Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis FUITB-2020, Barcelona 16-17 noviembre 2020. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=JwLyD2ev34w&list=PLeS9CW0lwD-DNSiGIVD-SaAedLoQ5xXgD&index=7> [consultado el 12-10-2023]
3. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Peñafiel T, *et al*. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2023 May 13];47(1):8–14. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/47/1/8/377506>
4. López MG, Campos-Herrero MI, Torres-Puente M, Cañas F, Comín J, Copado R, *et al*. Deciphering the Tangible Spatio-Temporal Spread of a 25-Year Tuberculosis Outbreak Boosted by Social Determinants. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 14;11(2):e0282622. doi: 10.1128/spectrum.02826-22. Epub ahead of print. PMID: 36786614; PMCID: PMC10100973. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10100973/pdf/spectrum.02826-22.pdf>
5. 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. doi: 10.1186/1471-2458-12-158. PMID: 22394990; PMCID: PMC3312853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394990/>

Contribución de la secuenciación masiva en la investigación de brotes de tuberculosis animal

Bernat Pérez de Val^{1,2}, Carles Riera³, Albert Sanz³, Jose Luís Sáez⁴, Enric Vidal^{1,2}

¹Unitat mixta d'Investigació IRTA-UAB en Sanitat Animal. Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra. Barcelona. ²IRTA. Programa de Sanitat Animal. CReSA. Campus de la UAB. Bellaterra. Barcelona. ³Departament d'Acció Climàtica, Alimentació i Agenda Rural (DACCC) de la Generalitat de Catalunya. Barcelona. ⁴Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA). Madrid.

Correspondencia:

Bernat Pérez de Val

E-mail: bernat.perez@irta.cat

La tuberculosis (TB), causada por las bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), es una enfermedad multi-

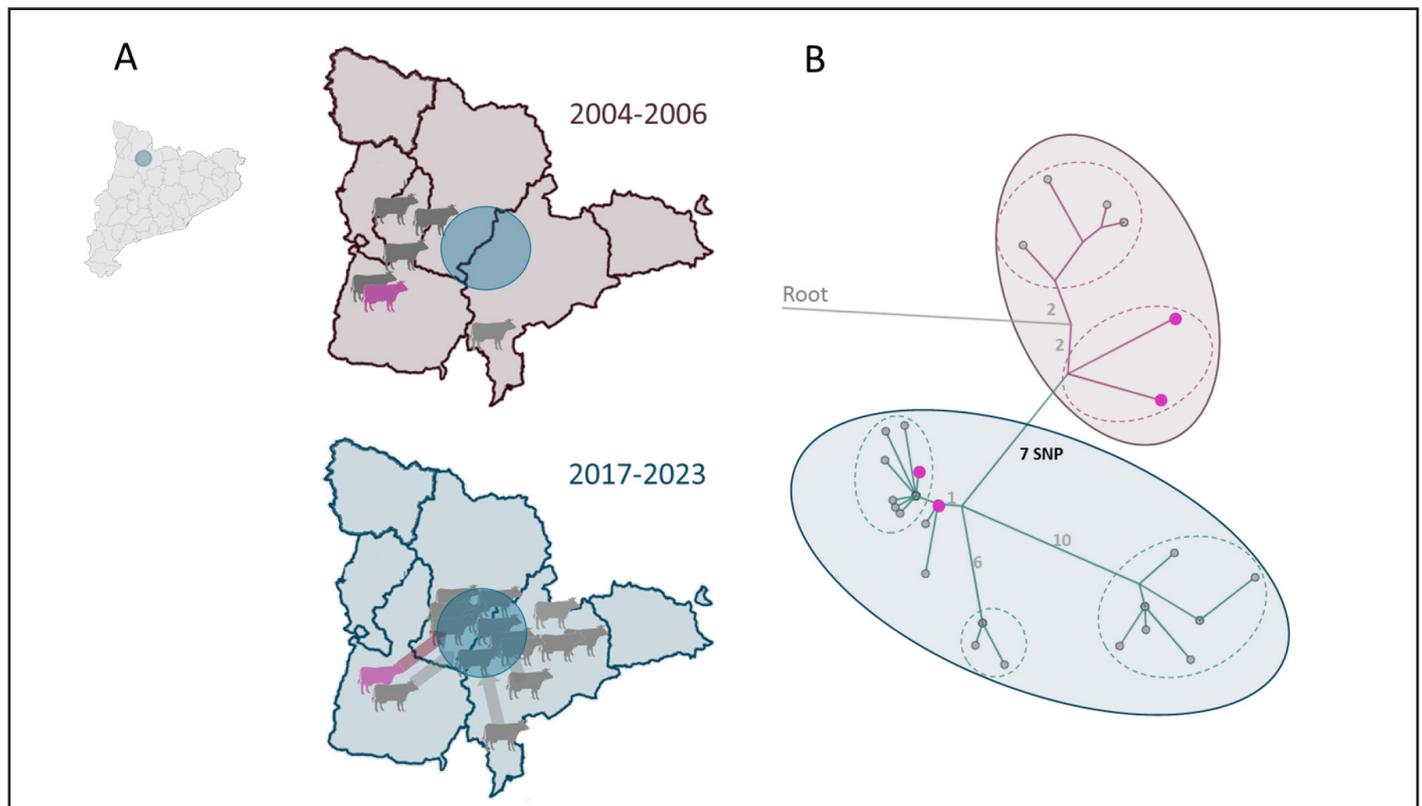
hospedador que puede afectar al ser humano y a un amplio abanico de animales domésticos y silvestres.

Las plataformas de secuenciación de nueva generación y, en particular, la secuenciación del genoma completo (SGC), han revolucionado nuestra capacidad para comprender la epidemiología molecular del CMTB. La SGC permite inferir relaciones epidemiológicas entre casos de TB a través del análisis filogenético de las cepas aisladas, rastrear las cadenas de transmisión que han tenido lugar en un brote y comprender mejor su origen¹ e incluso investigar los patrones de transmisión entre diferentes especies². También nos permite estudiar la diversidad genética de los aislados del CMTB y hasta identificar mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos³. Asimismo, integrando el análisis epidemiológico espacial y temporal con los datos de la SGC, podemos mapear y estudiar la relación entre diferentes brotes de TB que transcurren en una misma ventana temporal. La SGC puede incluso determinar si un nuevo brote tiene carácter reemergente, es decir, si se trata de una infección residual de un brote anterior⁴. Finalmente, en un enfoque de “una sola salud”, la SGC nos permite estudiar las relaciones entre cepas aisladas en animales y pacientes humanos con TB e identificar casos de TB zoonótica⁵.

Aplicación de la SGC en el seguimiento de brotes de TB: un caso práctico

En 2017 se detectó un brote de TB por *M. bovis* en cuatro explotaciones bovinas que aprovechaban unos pastos comunales del Pirineo de Lleida. Posteriormente, el brote se extendió a 6 explotaciones más de los valles colindantes y también se aisló el mismo espoligotipo (SB1337) en jabalíes y ciervos de la misma área. Tras un intenso periodo de pruebas de diagnóstico y sacrificio de animales positivos, en 2018 todas las explotaciones recuperaron la calificación sanitaria de oficialmente libres de TB. Sin embargo, en 2021 volvió a reemerger un nuevo brote de *M. bovis* SB1337 en el área, afectando a ocho nuevas explotaciones entre 2021-2023. La SGC y el posterior análisis filogenético permitió determinar que, con muy alta probabilidad, el brote se originó en los pastos comunales donde se habrían producido múltiples eventos de transmisión y excreción de micobacterias al medio, infectando jabalíes de esa área de pastos y generando la aparición de diferentes subgrupos filogenéticos. A partir de aquí, tal y como sugieren los datos filogenéticos, geoespaciales

Figura 1. (A) Localización de los brotes de TB bovina por *M. bovis* en 2004-06 y 2017-23 en el Pirineo de Lleida. El círculo azul indica el foco en pastos comunales en 2017. Las siluetas indican explotaciones bovinas afectadas. La silueta rosada representa el rebaño implicado en ambos brotes. Las flechas indican movimiento a pastos comunales. (B) Árbol filogenético radial de los aislados de *M. bovis* en los brotes de 2004-06 (morado) y 2017-23 (azul). Los puntos rosados indican los aislados de la explotación implicada en ambos. SNP: Single Nucleotide Polymorphisms.



y temporales, las explotaciones se habrían ido infectado, o bien a través del contacto directo entre rebaños o, en algunos casos, por contacto indirecto con jabalíes infectados que se habrían desplazado a los valles colindantes. Además, en uno de los valles afectados también se produjo la infección de algunos ciervos, probablemente también a través de jabalíes infectados. Estos resultados indican que se ha establecido una comunidad de mantenimiento de TB en esta área del Pirineo, compuesta por bovinos y jabalíes, y que el mantenimiento de la circulación de *M. bovis* en las poblaciones de estos últimos podría explicar la reemergencia del brote en 2021. Finalmente, se incluyeron en el análisis cepas de un brote anterior de *M. bovis* SB1337 ocurrido entre 2004-2006 en 6 explotaciones de bovino en el Pirineo de Lleida. Se observó que los aislados de una explotación de ese brote anterior mantenían una relación muy estrecha con los aislados recientes de esa misma explotación, también implicada en el brote de 2017 (ancestro común separado solamente por 7 substituciones de nucleótido único en once años de diferencia), sugiriendo que esta explotación podría ser el origen del brote re-emergente en 2017 (Figura 1), tratándose de un probable caso de infección residual no diagnosticada durante más de una década.

Este caso ilustra como el uso combinado de la epidemiología espaciotemporal y la SGC supone un salto cualitativo en el seguimiento de los brotes de CMTB y ya está contribuyendo de manera decisiva a la toma de decisiones para mejorar la vigilancia, el control y la prevención de la TB en animales.

Bibliografía

1. Price-Carter M, *et al.* Whole genome sequencing for determining the source of Mycobacterium bovis infections in livestock herds and wildlife in New Zealand. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5:272.
2. Ciaravino G, *et al.* Phylogenetic relationships investigation of Mycobacterium caprae strains from sympatric wild boar and goats based on whole genome sequencing. *Transboundary and Emerging Diseases* 2021;68:1476–86.
3. Perea C, *et al.* Whole-Genome SNP Analysis Identifies Putative Mycobacterium bovis Transmission Clusters in Livestock and Wildlife in Catalonia, Spain. *Microorganisms*. 2021;(9);1629.
4. Trewby H, *et al.* Use of bacterial whole-genome sequencing to investigate local persistence and spread in bovine tuberculosis. *Epidemics* 2016;14:26–35.
5. Pérez de Val B, *et al.* Polyresistant Mycobacterium bovis Infection in Human and Sympatric Sheep, Spain, 2017–2018. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(4):1241–2.

Brote de tuberculosis en una escuela de primaria de Barcelona

Raquel Prieto García^{1,2,3}, Joan Pau Millet^{1,3,4}, Claudia Broto⁵, Elisa Lara⁵, Maria Espiau^{5,6}, Antoni Soriano-Arandes^{5,6}, Malú de Souza⁵, M^a Angeles Jiménez⁵, Cristina Domingo^{1,3}, Pere Simón^{1,3,4}, Cristina Rius^{1,2,3,4}

¹Servei d'Epidemiologia (SEPID). Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona. ²Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS). Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. ³Institut de Recerca Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona. ⁴CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. ⁵Centre de Salut Internacional i Malalties Transmissibles Drassanes - Vall d'Hebron. Institut Català de la Salut. Barcelona. ⁶Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

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

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública de primera magnitud a nivel mundial¹. En la ciudad de Barcelona en el año 2022 la incidencia fue de 16,2 casos por 100.000 habitantes, esta cifra supone un incremento del 11% con respecto al inicio de la COVID-19². La estrategia End TB de

la OMS tiene como objetivos reducir la incidencia en un 80% y la mortalidad en un 90% para el 2030³ algo a lo que no se llegará de seguir el lento ritmo de descenso. Uno de los pilares fundamentales para la consecución de estos objetivos es la realización de estudios de contactos de TB de manera sistemática para la detección de la enfermedad e infección tuberculosa latente (ITL)

en los países de alta y media renta⁴. Los contactos de personas con afectación pulmonar tienen un riesgo elevado de contraer TB o ITL. En Barcelona la investigación de los contactos se lleva a cabo de manera rutinaria y ante la notificación de un caso de TB se activa el circuito de inicio del estudio de contactos desde el Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB). El objetivo es mostrar cómo se desarrolló la investigación de un brote de TB en una escuela de primaria de Barcelona y mostrar las acciones llevadas a cabo para conocer la fuente de infección e interrumpir la cadena de transmisión y prevenir casos futuros de la enfermedad.

Material y método

En junio de 2022 fue notificado a la ASPB un caso de TB pulmonar no bacilífera sin aislamiento del bacilo en el cultivo y con radiografía de tórax anormal no cavitada en una niña de una escuela de primaria de Barcelona. Desde l'ASPB se inició el estudio de contactos en setiembre del 2022. El estudio de contactos incluyó, además de la búsqueda de los contactos estrechos mediante el sistema de círculos concéntricos, la evaluación de los contactos y el tratamiento de la ITL y la TB. Un total de 31 personas, entre infantes, personal docente y personal de soporte, fue estudiado mediante la realización de la prueba de la tuberculina (PT) con 1 UI de tuberculina PPD RT23. La evaluación y el seguimiento de los contactos con PT positiva se realizó en la Unidad de Tuberculosis de Drassanes-Vall d'Hebron. En la primera visita realizada a la escuela se hizo una visita del edificio y se preguntó a la dirección del centro por la distribución de las clases y los espacios de comida y otras actividades.

Posteriormente, debido al elevado porcentaje de positividad de la PT encontrado en la clase del caso índice de TB, se amplió el estudio de contactos a todos los infantes de la escuela, personal docente y de soporte y personal que durante el curso 2021-2022 hubiera tenido algún tipo de relación con el centro. En ese momento, fue identificado un segundo caso de TB en otra niña que había iniciado síntomas en mayo de 2022 y que constituía a priori el caso primario. También se estudiaron todos los núcleos de convivencia de los infantes con diagnóstico de TB e ITL y se solicitó a la escuela el listado de las personas que habían tenido alguna visita o relación con el centro durante el curso 2020-2021.

La familia del caso primario fue nuevamente entrevistada para buscar posibles exposiciones que no hubieran sido con anterioridad valoradas.

Finalmente, se realizó solicitó la realización del análisis de la secuenciación genómica al servicio de Microbiología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol con el objetivo de identificar el caso fuente.

Resultados

En el primer estudio de contactos realizado al grupo clase la PT fue positiva en un 37,5% (infantes y personal docente). Nueve de estas personas fueron diagnosticados de ITL y una niña de TB.

El segundo estudio de contactos se realizó a mediados del mes de octubre del 2022. Se convocó a toda la escuela, tanto alumnado como personal docente y de soporte. Se contactó y convocó también a los alumnos que durante el curso 2021-2022 realizaban sexto de primaria en la escuela. El resultado fue 28 ITL y tres casos de TB. También se contactó y convocó a todas aquellas personas que durante el curso 2021-2022 habían tenido alguna relación con el centro.

No se identificó ninguna persona adulta con TB ni en el ámbito domiciliario ni entre todas las personas adultas que hubieran tenido alguna relación con el centro durante el curso 2022-2021.

El resultado de la secuenciación genómica aportó un caso diagnosticado de TB en la provincia de Tarragona cuya cepa era idéntica (0-5 SNPs) al caso primario, pero sin vínculo epidemiológico conocido entre ambos casos. Posteriormente, se está realizando la secuenciación genómica de los casos de TB diagnosticados en los ámbitos identificados por la familia en el año 2021 y 2022 y en las cercanías del distrito de la escuela. La investigación está todavía en este momento sin concluir.

Conclusiones

Es fundamental la realización de los estudios de contactos en búsqueda de casos fuente y como estrategia para interrumpir la cadena de transmisión de la TB e ITL.

En el planteamiento de los estudios de contactos es muy importante valorar no solamente el tiempo del contacto sino también considerar el espacio donde ha tenido lugar este contacto. Las características arquitectónicas de la escuela en cuanto a las pequeñas dimensiones de las aulas y de los espacios compartidos podrían hacer pensar en una transmisión comunitaria a nivel escolar.

En este estudio no ha sido posible, de momento, identificar el caso fuente y es necesario continuar y extender a la práctica diaria de vigilancia epidemiológica y estudio de brotes, los estudios de secuenciación genómica puesto que constituyen una pieza fundamental para complementar la investigación desde vigilancia epidemiológica.

Bibliografía

1. WHO. Global Tuberculosis report 2022 [Internet]. [Cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

2. La salut a Barcelona 2022. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2023.
3. WHO. The end TB Strategy global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 a 2035. [Cited 2023 Oct 6]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTMTB-2015.19>
4. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO/HTM/TB/2015.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549172>

TB-SEQ: una nueva estrategia de epidemiología genómica para complementar el estudio de contactos de la tuberculosis en Cataluña

Verónica Saludes^{1,2}, Elisabet Sicart-Torres³, Sandra Pequeño³, Mariana G. López⁴, Antoni E. Bordoy¹, Pilar Ciruela^{2,3}, Laia Soler¹, Miquel Alsedà³, Adrián Antuori¹, Mar Bosch³, Sara González-Gómez¹, Sandra Esteban-Cucó⁵, Palmira Cano³, Eva Vicente⁵, Laura Clotet³, Griselda Tudó^{6,7}, Laura Curto³, Julià González^{7,8}, Núria Follia³, M^a Teresa Tórtola^{8,9}, Joan-Pau Millet^{2,10,11}, Tamara Soler¹², Àngels Tarrés³, María D. Guerrero¹², Glòria Ferrús³, Iván Prats¹³, Jacobo Mendioroz³, Fernando Alcaide^{6,14}, Lucía Fernández¹⁴, Eva Cuchí¹⁵, Montserrat Garrigó¹⁶, Paula Costa¹⁷, Antonio Casabella¹⁸, Ángeles Pulido¹⁹, Ester Picó-Plana²⁰, Joan López²¹, Gloria Trujillo²¹, Nuria Torrellas²², Xavier Casas¹¹, Pere-Joan Cardona^{1,23}, Iñaki Comas^{2,4}, Elisa Martró^{1,2} en nombre del Grupo de Estudio TB-SEQ

¹Servei de Microbiologia, Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Institut de Recerca i Hospital Germans Trias i Pujol (IGTP). ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³Agència de Salut Pública de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. ⁴Tuberculosis Genomics Unit, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV)-CSIC. ⁵Laboratori de Referència de Catalunya. ⁶Universitat de Barcelona. ⁷Hospital Clínic de Barcelona-ISGlobal. ⁸CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). ⁹Hospital Universitari Vall d'Hebron. ¹⁰Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona (PPCTB). Servei d'Epidemiologia (SEPID). Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). ¹¹Serveis Clínics. ¹²Consorci del Laboratori Intercomarcal (CLILAB) de l'Alt Penedès, l'Anoia i el Garraf. ¹³Hospital Universitari Arnau de Vilanova. ¹⁴Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. ¹⁵CATLAB-Centre Analítiques Terrassa AIE. ¹⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ¹⁷Laboratori Clínic Territorial de Girona. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. ¹⁸Àrea de Microbiologia, Servei de Laboratoris Clínics, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona. ¹⁹Hospital General de Granollers. ²⁰Hospital Universitari Joan XXIII. ²¹Fundació Althaia. Hospital Sant Joan de Déu. ²²Laboratori Fundació Hospital de Palamós. ²³CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Correspondencia:

Verónica Saludes

E-mail: vsaludesm.germanstrias@gencat.cat

Elisabet Sicart-Torres

E-mail: elisabetsicart@gencat.cat

Utilidad de la secuenciación de genoma completo como marcador epidemiológico de alta resolución

A pesar del progreso significativo en el control de la transmisión de la tuberculosis (TB) en Cataluña, las estrategias tradicionales de rastreo de contactos muestran limitaciones, que han sido acentuadas por el impacto que ha ejercido la pandemia de COVID-19 sobre los sistemas de vigilancia, prevención y control de la TB^{1,2}. En los últimos años, se ha demostrado la utilidad de los datos de secuenciación del genoma completo (whole-genome sequencing, WGS) del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) como marcador epidemiológico de alta resolución,

complementando los estudios de contactos en la detección de relaciones epidemiológicas entre pacientes con TB^{3,4}.

La estrategia TB-SEQ

A finales del año 2021 se diseñó la estrategia TB-SEQ en Cataluña, una iniciativa del Hospital e Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol y el Instituto de Biomedicina de Valencia, inicialmente planteada como un estudio piloto, que se puso en marcha con el soporte del CIBER en Epidemiología y Salud Pública (Convocatoria Intramural de Proyectos CIBERESP de 2022, Ref. ESP22PI06). El objetivo principal de la estrategia TB-SEQ es integrar la genómica de MTBC en las actividades formales de

vigilancia epidemiológica para mejorar el control y la prevención de la TB en Cataluña. Esta estrategia confluyó con la decisión de la *Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública* de incorporar la secuenciación genómica en el Programa de Control de la TB en Cataluña, en el marco de la reforma de la vigilancia epidemiológica planteada después de la pandemia. Esta acción se implementó a finales de 2022 y con ella se espera complementar el estudio de contactos, ayudar en la detección, estudio y seguimiento de brotes epidémicos, así como evaluar las tendencias a largo plazo de la transmisión de la TB en nuestra área geográfica, de manera coordinada. Bajo el paraguas del *Servei de Prevenció i Control de la TB de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública de Catalunya*, el Servicio de Microbiología del Laboratorio Clínico Metropolitana Norte (LCMN) localizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol en Badalona, centraliza los cultivos positivos de TB para llevar a cabo la WGS. Actúan como colaboradores indispensables la Unidad de Genómica de la Tuberculosis (IBV-CSIC, Valencia), la red de laboratorios de Cataluña donde se realiza el cultivo de TB (tanto públicos como privados), los Servicios de Vigilancia Epidemiológica (SVE) de Cataluña, la Agencia de Salud Pública de Barcelona y la Agencia de Salud Pública de Cataluña.

Metodología

A través de la estrategia TB-SEQ, desde diciembre de 2021 y de forma prospectiva, se realiza la epidemiología genómica de las cepas de MTBC circulantes en Cataluña a partir de los casos con cultivo positivo (tanto de TB pulmonar como extrapulmonar). Los cultivos y una información epidemiológica básica de los casos se obtienen inicialmente de la red de laboratorios públicos y privados. Los cultivos se centralizan en el Servicio de Microbiología del LCMN, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, donde se realiza la extracción de los ácidos nucleicos y la WGS mediante la tecnología de Illumina. Los datos genómicos crudos se analizan mediante un pipeline bioinformático desarrollado previamente (http://tgu.ibv.csic.es/?page_id=1794). Los clusters de transmisión se identifican mediante un árbol filogenético por máxima verosimilitud a partir de secuencias consenso y el cálculo de la distancia genética (número de single nucleotide polymorphisms, SNPs) entre pares de secuencias. Los eventos de transmisión entre pares de casos que pertenecen a un mismo cluster se clasifican como muy probables (0-5 SNPs de diferencia, transmisión reciente), probables (6-10 SNPs, transmisión intermedia), y poco probables (11-15 SNPs, transmisión antigua)³.

Por un lado, se ha enviado a los SVE los resultados genómicos de aquellos casos pertenecientes a un brote epidémico previamente declarado y para el que se ha solicitado la WGS,

para ayudar en su análisis epidemiológico. Por el otro, a partir de marzo 2023, todos los resultados de TB-SEQ se han transferido al *Servei de Prevenció i Control de la TB* para contrastar la información genómica con la información de los estudios de contactos y de brotes epidémicos, para determinar en qué proporción de los eventos de transmisión identificados genómicamente se había identificado un vínculo epidemiológico. Este vínculo es detectado desde los SVE al hacer los estudios de contactos y detectar nuevos casos de TB relacionados entre sí (brote). También se ha realizado el análisis de los factores asociados a pertenecer a un cluster de transmisión reciente mediante el paquete estadístico SPSS v. 18.0. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo inicial univariado, para comprobar la normalidad de las variables se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se han utilizado las estadísticas básicas de tendencia central: la media aritmética (desviación estándar) para las variables continuas de distribución normal y la mediana (rango intercuartílico) para aquellas con rangos de distribución no normal. La distribución relativa de frecuencias se ha utilizado para las variables categóricas. Se ha realizado un análisis bivariado entre los casos que pertenecían o no a un clúster, mediante la comparación de proporciones y variables independientes binarias, se han utilizado las tablas de contingencia, la estadística χ^2 y la prueba exacta de Fisher cuando ha sido necesario. Para la comparación de dos medias entre grupos, se ha utilizado la t-Student, si las variables cumplían los criterios de normalidad, o pruebas no paramétricas como la U-Mann Whitney en caso de no seguir parámetros de normalidad. Se ha considerado un valor estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

Resultados

Tras el primer año y medio de la estrategia TB-SEQ, se ha establecido con éxito una red de 16 laboratorios que realizan el cultivo de MTBC. Algunos de ellos, a su vez, centralizan muestras o cultivos de otros laboratorios y de un centro socio-sanitario especializado en el tratamiento de la tuberculosis, por lo que el total de centros representados en la red es de 43. La secuenciación prospectiva y centralizada de estos cultivos ha demostrado ser factible. A septiembre 2023, disponemos de resultados genómicos de 481 casos. Las muestras pertenecientes a los cultivos secuenciados se han recogido entre diciembre 2021 y febrero 2023.

En la Figura 1A se muestra el árbol filogenético de máxima verosimilitud realizado para el análisis de clusters de transmisión de los primeros 481 casos secuenciados. De acuerdo con la distribución geográfica de los diferentes linajes de MTBC el linaje 4 ha sido el mayoritario. En total se han detectado 55 clusters de transmisión usando un umbral de 15 SNPs; este umbral nos

permite detectar transmisiones recientes (0-5 SNPs), intermedias (6-10 SNPs) y antiguas (11-15 SNPs). Se estima que una transmisión reciente, se ha podido producir durante los últimos 5 años (típicamente durante los 2 últimos). El 30,8% de los casos secuenciados (148/481) forman parte de alguno de los clusters identificados y, entre los casos que forman parte de un cluster, el 81,8% (121/148) es de transmisión muy reciente o reciente (0-5 SNPs) y, por lo tanto, el grado de asociación epidemiológica es muy probable.

En la Figura 1B se muestra la correlación entre los eventos de transmisión detectados genómicamente y los eventos con vínculo epidemiológico identificado mediante el estudio de contactos. Únicamente para el 29,8% de los casos agrupados en clusters de transmisión muy probables (0-5 SNPs) se había detectado un vínculo epidemiológico. En aquellos casos de transmisión identificados genómicamente como probables y poco probables (6-15 SNPs), no se había identificado previamente ningún vínculo epidemiológico. Las actuaciones futuras serán revisar los datos de la encuesta epidemiológica de los casos pertenecientes a clusters con un grado de asociación genómica muy probable

y sin vinculación epidemiológica identificada anteriormente, y, si es necesario, re-encuestar a estos pacientes para clarificar la relación epidemiológica que hay entre ellos y detectar nuevos casos pertenecientes a brotes. En paralelo, se ha identificado que los factores asociados a formar parte de un cluster de transmisión son la edad más joven, el género masculino, la TB pulmonar, ser contacto de un caso diagnosticado de TB, no tener domicilio fijo, y el tabaquismo (Tabla 1).

Conclusiones

La implementación de la WGS en la vigilancia epidemiológica de la TB puede ayudar a detectar cadenas de transmisión y brotes epidémicos que no se identificaban con las estrategias tradicionales de rastreo de contactos. Agilizar y coordinar los circuitos para que la información llegue a tiempo a los SVE, así como plantear la ampliación de la investigación epidemiológica en los grupos de transmisión muy reciente, podría ayudar a mejorar las tareas derivadas de control y prevención de la TB.

Figura 1. A) Árbol filogenético de máxima verosimilitud realizado para el análisis clustering genómico de los primeros 481 casos secuenciados. Las ramas están coloreadas de acuerdo al linaje de MTBC. Sobre cada anillo (de dentro hacia afuera) se representan coloreados los clusters genómicos detectados a 0-5 SNPs de diferencia entre pares de casos (asociación epidemiológica muy probable), 6-10 SNPs (asociación probable), y 11-15 SNPs (asociación poco probable). B) Correlación entre distancias genéticas en SNPs y eventos para los cuales se confirmó un vínculo epidemiológico (azul) o no (naranja) de los 148 aislamientos en cluster según los datos genómicos.

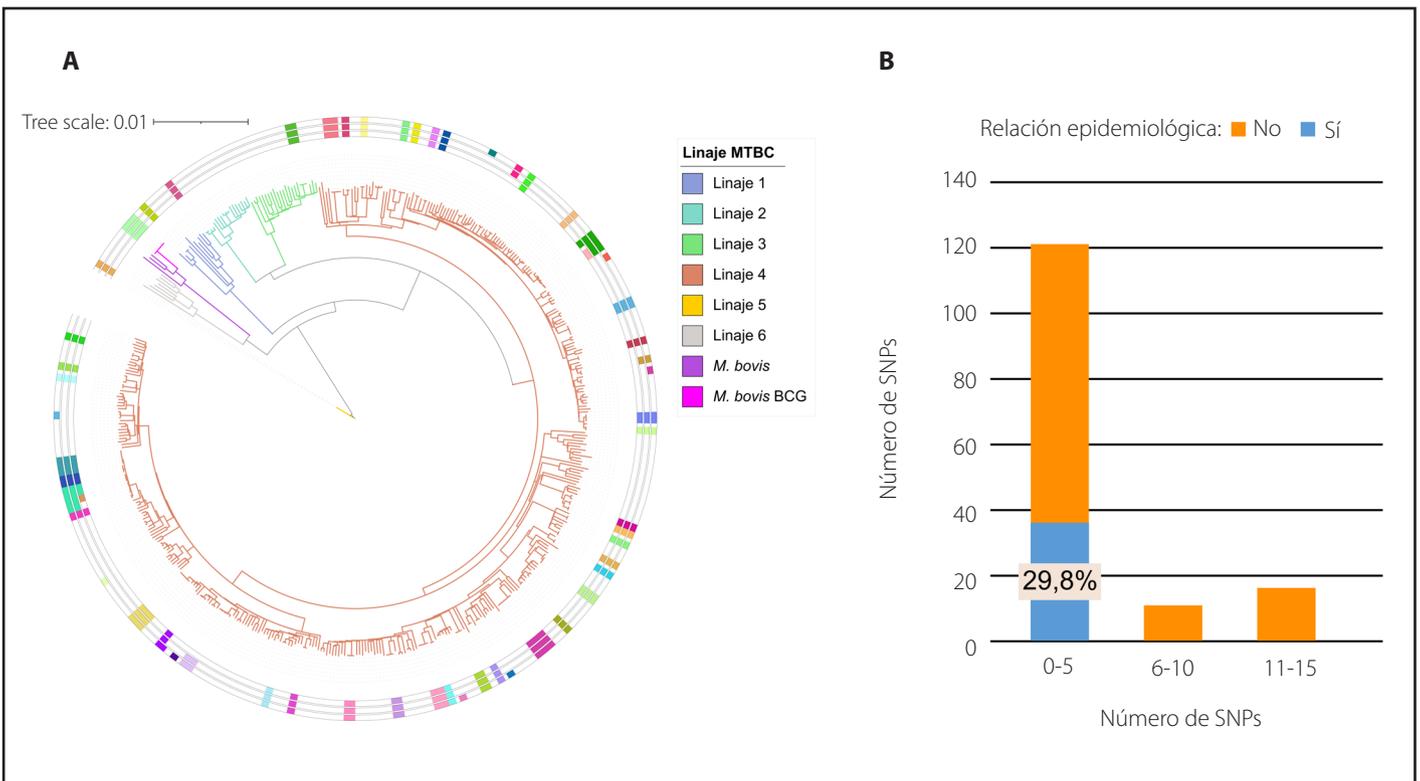


Tabla 1. Características de los casos analizados por secuenciación genómica. Datos obtenidos del Repositorio Epidemiológico de Cataluña. RDMI-TBC.

	Población de estudio (N=481)	Secuenciación genómica completa		p-valor
		Clúster (n=148)	No clúster (n=333)	
Edad, años (mediana; P25-P75)	43 (30-59)	37,5 (28-53,5)	47 (31-61)	<0,001*
Edad en categorías (años)				
0-14	12 (2,5%)	9 (6,1%)	3 (0,9%)	0,001*
15-24	46 (9,6%)	17 (11,5%)	29 (8,7%)	
25-44	194 (40,3%)	67 (45,3%)	127 (38,1%)	
45-64	140 (29,1%)	38 (25,7%)	102 (30,6%)	
65+	89 (18,5%)	17 (11,5%)	72 (21,6%)	
Sexo, Hombre	327 (68%)	110 (74,3%)	217 (65,2%)	0,04*
Localización de la tuberculosis				
Pulmonar (Pulmonar exclusiva y pulmonar mixta)	390 (81,1%)	130 (87,8%)	260 (78,1%)	0,01*
Extrapulmonar exclusiva	91 (18,9%)	18 (12,2%)	73 (21,9%)	
Baciloscopia positiva	178 (37,6%)	57 (38,8%)	121 (37%)	0,71
Resistencias				
Monoresistencia a la Isoniacida	8 (29,6%)	1 (16,7%)	7 (33,3%)	0,72
Monoresistencia a la Pirazinamida	11 (40,7%)	3 (50%)	8 (38,1%)	
Multidrogoresistencia (MDR)	8 (29,6%)	2 (33,3%)	6 (28,6%)	
País de origen				
España	185 (39%)	62 (42,2%)	123 (37,6%)	0,34
Otros países	289 (61%)	85 (57,8%)	204 (62,4%)	
Factores de riesgo				
Contacto de paciente con TB	50 (14,4%)	36 (31,3%)	14 (6%)	<0,001*
Familia desestructurada	26 (7,8%)	7 (6,7%)	19 (8,3%)	0,6
Sin domicilio fijo	22 (6,6%)	13 (12,3%)	9 (4%)	0,005*
Vive en instituciones cerradas	11 (3,3%)	4 (3,8%)	7 (3,1%)	0,73
Personas que se inyectan drogas (PQID) o ex-PQID	10 (2,4%)	3 (2,3%)	7 (2,5%)	0,92
Tabaquismo	163 (37,5%)	64 (47,1%)	99 (33,1%)	0,005*
Consumo excesivo de alcohol	66 (15,7%)	26 (19,7%)	40 (13,8%)	0,12
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	39 (9,5%)	9 (7%)	30 (10,6%)	0,25
Insuficiencia renal crónica	16 (3,9%)	5 (3,9%)	11 (4%)	0,98
Inmunosupresión (tratamiento)	27 (6,6%)	8 (6,3%)	19 (6,8%)	0,84

Bibliografía

1. Pequeño S. Situación epidemiológica de la TB en Cataluña. *Rev Enf Emerg* 2022;21(3):184-185.
2. Simón P, Millet JP. Programa de TB en Barcelona: 35 años y diversos factores inesperados en contra. *Rev Enf Emerg*. 2022;21(3):186-90.
3. Xu Y, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, et al. High-resolution mapping of tuberculosis transmission: Whole genome sequencing and phylogenetic modelling of a cohort from Valencia Region, Spain. *PLOS Medicine* 2019;16(10):e1002961.
4. Cancino-Muñoz I, López MG, Torres-Puente M, et al. Population-based sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* reveals how current population dynamics are shaped by past epidemics. *Elife*. 2022;26(11):e76605.

Grupo de estudio TB-SEQ

Además de los autores, el grupo TB-SEQ incluye a: David P Yagüe, Gemma Clarà, Andreu C Pelegrin (Servei de Microbiologia, Laboratori Clínic Metropolitana Nord. IGTP); Ángela Domínguez (Universitat de Barcelona; CIBERESP); Manuela Torres-Puente (Tuberculosis Genomics Unit, IBV-CSIC); Pere Godoy (Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida)-Universitat de Lleida; CIBERESP); Cristina Rius (Agència de Salut Pública de Barcelona; CIBERESP); Esteve Muntada, Jordi Casabona, y Evelin López-Corbeto (Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT); CIBERESP).

Genómica rápida y epidemiología refinada: un tándem sinérgico

Darío García de Viedma

Laboratorio de Genómica Microbiana, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

La complejidad socio-epidemiológica de determinadas poblaciones, como resultado de la elevada proporción de casos de TB correspondientes a población migrante, requieren de aproximaciones analíticas especiales. Almería es un claro ejemplo de esta complejidad, con un 75% del total de casos de TB en 2022 correspondiendo a migrantes y con tasas de incidencia globales 4-5 veces por encima de los valores medios en España.

En esta población, llevamos más de dos décadas aplicando soluciones de vigilancia innovadoras, que descansan en el trabajo conjunto de microbiólogos y epidemiólogos, persiguiendo un constante refinamiento en las estrategias aplicadas, tanto para el análisis de las cepas de *M. tuberculosis* como el de los pacientes enfermos y de sus entornos. En los últimos años, hemos optimizado un proceso de trabajo cooperativo entre Madrid y Almería que descansa en 1) análisis molecular (MIRU-VNTR) in situ, sobre las muestras respiratorias bacilíferas, con el fin de identificar rápidamente, incluso antes de que esté disponible el cultivo, los casos candidatos de constituir clusters de transmisión, 2) análisis genómico sobre el cultivo, cuando ya está disponible, de los casos candidatos de estar en cluster tras el análisis preliminar molecular, para confirmar cuales finalmente constituyen clusters robustos y 3) análisis epidemiológico refinado de los clusters, apoyado en la participación de agentes comunitarios de Salud que optimizan la entrevista a los casos, minimizando las barreras culturales/sociales/lingüísticas.

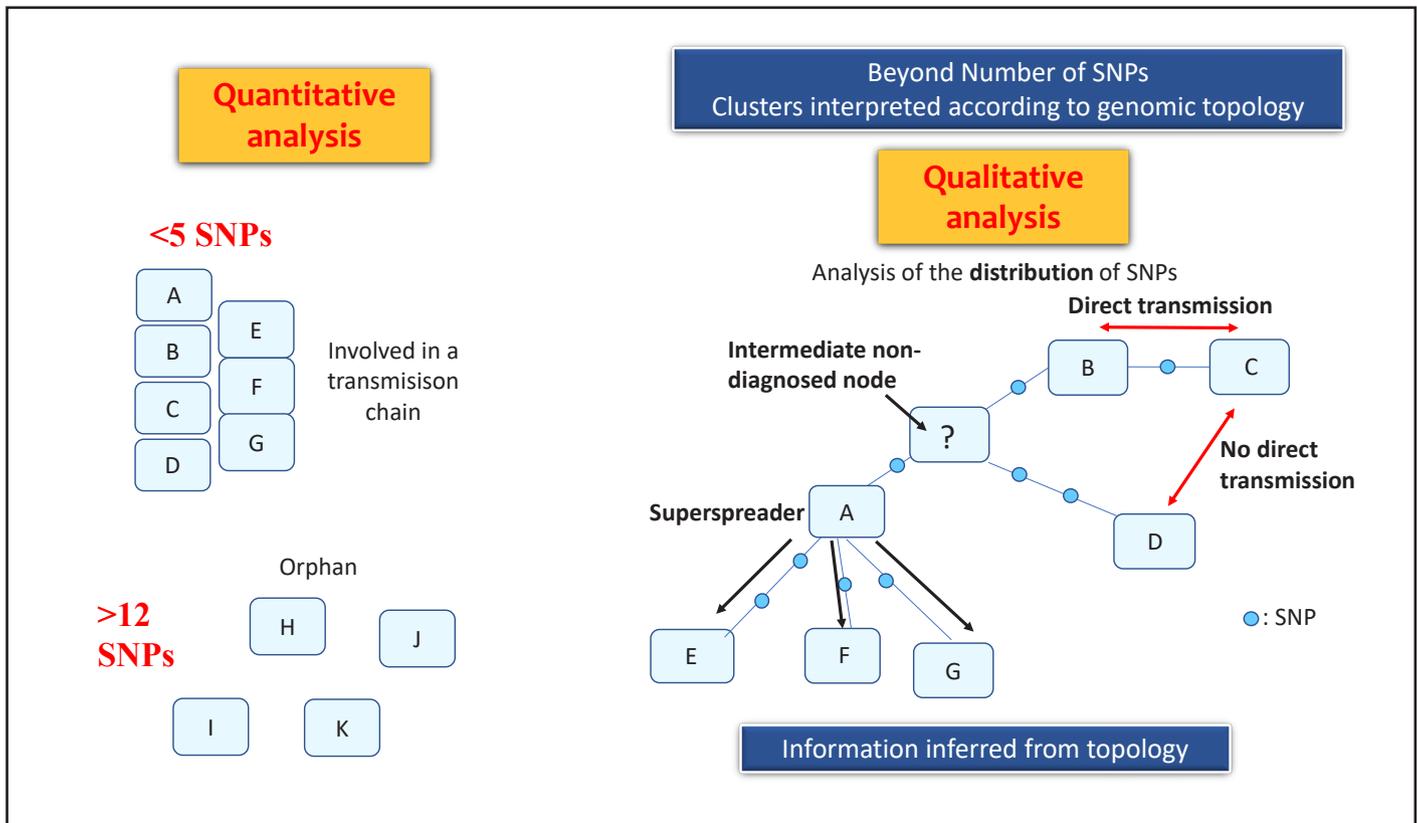
Tras acumular experiencia en la integración del análisis genómico con el estudio epidemiológico refinado, estamos persiguiendo extraer la máxima información relevante de los datos genómicos. En este sentido, tras un primer análisis cuantitativo de los SNPs, o mutaciones puntuales, diferenciales entre las cepas, que nos permite identificar los casos que están en cluster (aislados con un bajo número de SNPs entre ellos), hemos pasado a un segundo nivel de análisis cualitativo, más refinado.

Este análisis no solo considera el número de SNPs diferenciales entre cepas, sino que atiende a la distribución de esos SNPs entre los casos que están en cluster. De este estudio cualitativo, podemos inferir información relevante: casos en cluster en los que esperamos una transmisión directa entre ellos, casos en los que es más probable una transmisión indirecta, individuos supertransmisores que han generado un elevado número de casos secundarios, casos que han debido de participar en la cadena de transmisión pero no han sido aún diagnosticados (Figura), casos que corresponden más probablemente a reactivaciones de exposiciones en el pasado que a transmisiones recientes, etc. De estas observaciones y de la sinergia en tiempo real con los recursos de control y vigilancia se definen las intervenciones epidemiológicas más adecuadas a la naturaleza de cada cluster y de cada caso, priorizando la vigilancia en los entornos donde el análisis genómico documenta transmisión reciente activa.

La aplicación de este análisis genómico cualitativo acoplado a la investigación epidemiológica refinada nos ha permitido i) diferenciar clusters que crecen como resultado de reactivaciones de aquellos causados por transmisión reciente, ii) documentar el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la transmisión de la TB, iii) identificar casos que participaron en cadenas de transmisión en el pasado pero que son diagnosticados años más tarde, iv) reinterpretar clusters inicialmente considerados como microepidemias familiares que escondían realmente un mayor complejidad microbiológica y epidemiológica¹.

Por último, la sinergia entre genómica y epidemiología refinadas, requiere asegurar la mayor rapidez en obtener los resultados genómicos, para poder integrar el análisis de los clusters de modo precoz en la investigación epidemiológica. Esto requeriría abordar el análisis directamente sobre la muestra respiratoria, un aspecto que aún no ha podido ser resuelto satisfactoriamente². Mientras logramos este objetivo, en nuestro

Figura 1. Esquema de las dos aproximaciones, cuantitativa o cualitativa, realizadas a partir de los resultados genómicos. En el análisis cualitativo se presenta una red de relaciones genómicas entre los casos analizados (indicados por letras), a partir de la cual se puede inferir información de gran valor epidemiológico, que no es extraída del análisis simplemente cuantitativo.



grupo estamos intentando acelerar al máximo la obtención de datos genómicos, analizando los cultivos primarios, sin necesidad de esperar a subcultivos, y adoptando sistemas de secuenciación en nanoporos, más rápidos y flexibles³. Este nuevo avance ha sido pilotado satisfactoriamente, demostrando que es posible asegurar una dinámica de análisis rápido cada vez que un nuevo caso es diagnosticado, sin tener que acumular varios casos con el fin de rentabilizar el análisis genómico.

La sinergia entre microbiólogos asegurando un análisis genómico refinado y rápido y epidemiólogos apoyados en agentes comunitarios en salud que reorienten de modo eficaz sus estrategias de control, guiados por los hallazgos genómicos constituye un modelo innovador de trabajo que nos permite optimizar el impacto de los recursos de control de la tuberculosis en poblaciones complejas.

Bibliografía

1. Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, Rodríguez-Grande C, Domínguez Inarra E, Garrido-Cárdenas JA, *et al.* A One Health approach revealed the long-term role of *Mycobacterium caprae* as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. *Euro Surveill.* 2023 Mar;28(12):2200852. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200852. PMID: 36951787; PMCID: PMC10037661.
2. Nilgiriwala K, Rabodoarivelo MS, Hall MB, Patel G, Mandal A, Mishra S, *et al.* Genomic Sequencing from Sputum for Tuberculosis Disease Diagnosis, Lineage Determination, and Drug Susceptibility Prediction. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0157822. doi: 10.1128/jcm.01578-22. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36815861; PMCID: PMC10035339.
3. Hall MB, Rabodoarivelo MS, Koch A, Dippenaar A, George S, Grobelaar M, *et al.* Evaluation of Nanopore sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing and outbreak investigation: a genomic analysis. *Lancet Microbe.* 2023 Feb;4(2):e84-e92. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00301-9. Epub 2022 Dec 19. Erratum in: *Lancet Microbe.* 2023 Feb;4(2):e72. PMID: 36549315; PMCID: PMC9892011.

MESA: Microbiología

Moderadores: **Fernando Alcaide.** Servicio de Microbiología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
Montserrat Garrigó. Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Actividad de combinaciones de antibióticos y agentes antibiofilm frente a *M. avium complex*

Julià Gonzalez Martin y Grupo de investigación en micobacterias de H. Clínic de Barcelona.

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Julià Gonzalez

E-mail: gonzalez@clinic.cat

M. tuberculosis es la micobacteria que causa más muertes en el mundo. Sin embargo, las micobacterias no tuberculosas (MNT) son una causa creciente de morbilidad, principalmente en pacientes con patología pulmonar crónica. Al no ser de declaración obligatoria no se conoce con exactitud su incidencia. Algunas estimaciones indican de 1 a 6 pacientes/10⁵ h. Aunque comparativamente a TB no parece alta, suelen causar infecciones de evolución tórpida que no se resuelven fácilmente, sobre todo las formas pulmonares.

Centrándonos en la afectación pulmonar, los patógenos más comunes son el complejo *M. avium* (MAC) y el complejo *M. abscessus*. (MAB). Suelen afectar a pacientes con patología pulmonar crónica, como bronquiectasias o EPOC. El diagnóstico es complejo ya que son especies ambientales, sin transmisión entre personas, y no es fácil diferenciar los estados de colonización y de infección.

Así mismo, el tratamiento presenta una serie de dificultades. Por una parte, debe decidirse cuando está indicado, ya que será de larga duración, con efectos tóxicos asociados a los fármacos y hay pocos criterios objetivos que permitan evaluar su eficacia. Se decide tratar cuando se observa progresión y empeoramiento clínico y lesiones radiológicas extensas o cavitadas. A diferencia de *M. tuberculosis*, no existe una pauta universal de elevada eficacia ni tampoco una duración predefinida. Las guías clínicas aconsejan el uso de combinaciones de 2 o 3 fármacos en los que

debe incluirse claritromicina o azitromicina si son sensibles en el antibiograma. Los fármacos más importantes son macrólidos, amikacina y rifamicinas en MAC y amikacina, tigeciclina y claritromina o imipenem en MAB.

Hay una pobre respuesta al tratamiento y las reinfecciones y las recaídas son frecuentes. A menudo los tratamientos son largos, de meses y pueden ser causa de efectos indeseables importantes. La patología subyacente, con bronquiectasias y otras disfunciones pulmonares, favorece la cronicidad de la infección. A ello contribuye en parte la capacidad de desarrollar un entorno de biofilm por parte de las micobacterias en el lugar de la colonización e infección. Esta capacidad les proporcionará protección frente a los antibióticos y la inmunidad local, dificultando el tratamiento.

Existen numerosas incógnitas no resueltas en el plano microbiológico: 1. Ausencia de indicadores claros de infección que permitan diferenciarla de la colonización. Los aislamientos en muestras clínicas suceden en ambas situaciones. Al igual que en otros patógenos potenciales, una carga bacteriana alta, que puede expresarse con el tiempo de crecimiento en los cultivos (TTD), está más relacionada con infección que con colonización. No obstante, sólo tiene un valor orientativo. 2. Escasa correlación in vivo/in vitro para la sensibilidad a los antibióticos. Posiblemente es la dificultad más importante. En diferentes estudios clínicos desarrollados en el pasado no se

ha observado una correlación clara entre la sensibilidad *in vitro* a través del antibiograma y la respuesta clínica. Se admite en general que la correspondencia únicamente es óptima para los macrólidos y en determinadas situaciones para rifamicinas y aminoglucósidos. 3. Resistencias de origen desconocido. Muchos de los antibióticos que se testan frente a las micobacterias no tuberculosas presentan porcentajes de resistencia elevados. Los mecanismos de resistencia no son debidos a mutaciones cromosómicas conocidas y no se conocen en general, exceptuando los macrólidos en los que están asociados a alteraciones en el gen *erm* y en algunos casos a los aminoglucósidos.

Una posible explicación de la falta de correlación entre la clínica y las pruebas de sensibilidad a los antibióticos es que, debido a la formación de biofilm y a la acción protectora del moco, la concentración de los fármacos a nivel de los tejidos debe ser muy superior a la que hay en suero.

El objetivo de la presentación es demostrar que actuaciones frente a biofilm desarrollado por micobacterias puede mejorar la respuesta *in vitro* a combinaciones de antibióticos.

Existe literatura que muestra la capacidad de las micobacterias de producir biofilm en condiciones *in vitro*. Se han usado diversas técnicas para analizar la producción de biofilm bacteriano. Las más conocidas son los métodos de cristal violeta y de Calgary, ambos basados en incubar las bacterias en presencia de materiales plásticos que estimulan la producción de biofilm y posteriormente demostrar su presencia mediante tinción o espectrofotometría. Se trata de métodos sencillos, basados en cultivo, que han alcanzado amplia difusión. Las imágenes obtenidas por microscopía confocal también son útiles para evidenciar la viabilidad metabólica de las bacterias en el entorno de biofilm i el efecto de los antibióticos sobre ellas. Aunque la aplicación de estas técnicas en micobacterias es más limitada, existen diversos estudios que demuestran su utilidad. Son especialmente interesantes cuando reflejan la interacción con antibióticos y la evidencia de que las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) para las micobacterias que están en la matriz de biofilm pueden ser 2-3.000 veces superiores. En nuestro entorno es destacable la contribución de los trabajos del grupo de investigación de la Fundación Jiménez Díaz, sobre todo en micobacterias de crecimiento rápido.

Desarrollo de biofilm en *Mycobacterium avium complex*

No existe una metodología uniforme para estudiar el desarrollo *in vitro* de biofilm en micobacterias. Nuestro grupo ha estudiado diversas condiciones, llegando a la conclusión que para las especies del complejo *M. avium*, las condiciones más

óptimas son cultivar las cepas en placas de poliestireno durante 4 semanas, a temperatura de 42°C para *M. avium* y a 37°C para *M. intracellulare*. El revelado posterior se efectuaría con el método de cristal violeta. Con este procedimiento, alrededor del 70-75% de las cepas se muestran capaces de producir biofilm de forma intensa o moderada.

Nuestro grupo ha desarrollado un modelo para estudiar la actividad de antibióticos, solos y en combinación, frente a cepas de *M. avium complex* que han desarrollado biofilm. El método se basa en desarrollar la formación de biofilm en placas de microdilución, adicionar antibióticos y después de una incubación adecuada, subcultivar de forma cuantitativa. De esta forma se puede establecer un índice equivalente a la concentración bactericida inhibitoria (MBC) que se ha denominado concentración mínima de erradicación de biofilm (MBEC) i concentración bactericida de biofilm (BBC).

Potenciales agentes antibiofilm (PAA)

Existe una creciente literatura mostrando la potencialidad de utilizar compuestos, que genéricamente pueden denominarse agentes antibiofilm o potenciales agentes antibiofilm, que tendrían actividad frente a formas de biofilm, sobre todo en combinación con antibióticos. Se ha descrito para distintos tipos de bacterias, como *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Listeria*, *Escherichia*, así como para *Candida* y otros hongos. Algunos de estos compuestos son fármacos, por ejemplo uno de los más descritos es el ácido acetil-salicílico y otros de uso analgésico-antiinflamatorio, como paracetamol o ibuprofeno; compuestos con actividad mucolítica, como N-acetil-L-cisteína o Tween 80; así como numerosos compuestos naturales y derivados de plantas, como son aceites esenciales del clavo, la canela, la castaña, el orégano, compuestos purificados del ajo u antioxidantes como el ácido gálico, contenido en numerosas plantas como el café, té, uva, arándanos, nueces, manzanas, etc. En micobacterias existen pocos estudios, centrados sobre todo en los mucolíticos N-acetil-L-cisteína o Tween 80, como los realizados por el grupo de la Fundación Jiménez Díaz.

Aplicación del modelo de actividad de antibióticos y potenciales agentes antibiofilm frente a *Mycobacterium avium complex*

Hemos estudiado aplicado este modelo al estudio de la actividad de antibióticos solos, en combinación de dos y en combinación de tres frente a cepas de MAC. También lo hemos aplicado utilizando agentes antibiofilm, solos y en combinación con antibióticos.

Con combinaciones de dos antibióticos hemos estudiado los siguientes potenciales agentes antibiofilm (PAA): ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, N-acetil-L-cisteína, Tween 80, sulfuro de dialil. Observamos que los PAA no tienen actividad microbicida por sí solos, pero sí potencian la actividad de las combinaciones. Así, por ejemplo, las combinaciones de Claritromicina-Amikacina o Amikacina-Moxifloxacino son sinérgicas frente a MAC cuando se añade a la combinación cualquiera de estos PAA.

Hemos estudiado esta actividad frente a 10 combinaciones distintas de tres fármacos que puedan aplicarse por vía oral, formadas a partir de los siguientes: claritromicina, etambutol, bedaquilina, rifabutina, rifampicina, moxifloxacino y clofazimina,

y combinándolos con ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, N-acetil-L-cisteína y sulfuro de dialil (derivado del ajo). Observamos que:

- La concentración necesaria de los fármacos individuales para ser activos frente a formas de biofilm aumenta de 4 a 7 veces la MIC frente a formas planctónicas, haciéndolos inviables.
- Que las combinaciones de tres fármacos mejoran 3-4 veces las concentraciones en comparación a los fármacos individuales, aunque siguen siendo concentraciones elevadas en relación a los niveles alcanzables con dosis habituales por vía oral o parenteral.
- Que las combinaciones unidas a PAA son sinérgicas y consiguen actividad a concentraciones cercanas a las consideradas sensibles en suero (Figura 1) (Tablas 1-3).

Figura 1. Diseño del prototipo utilizado.

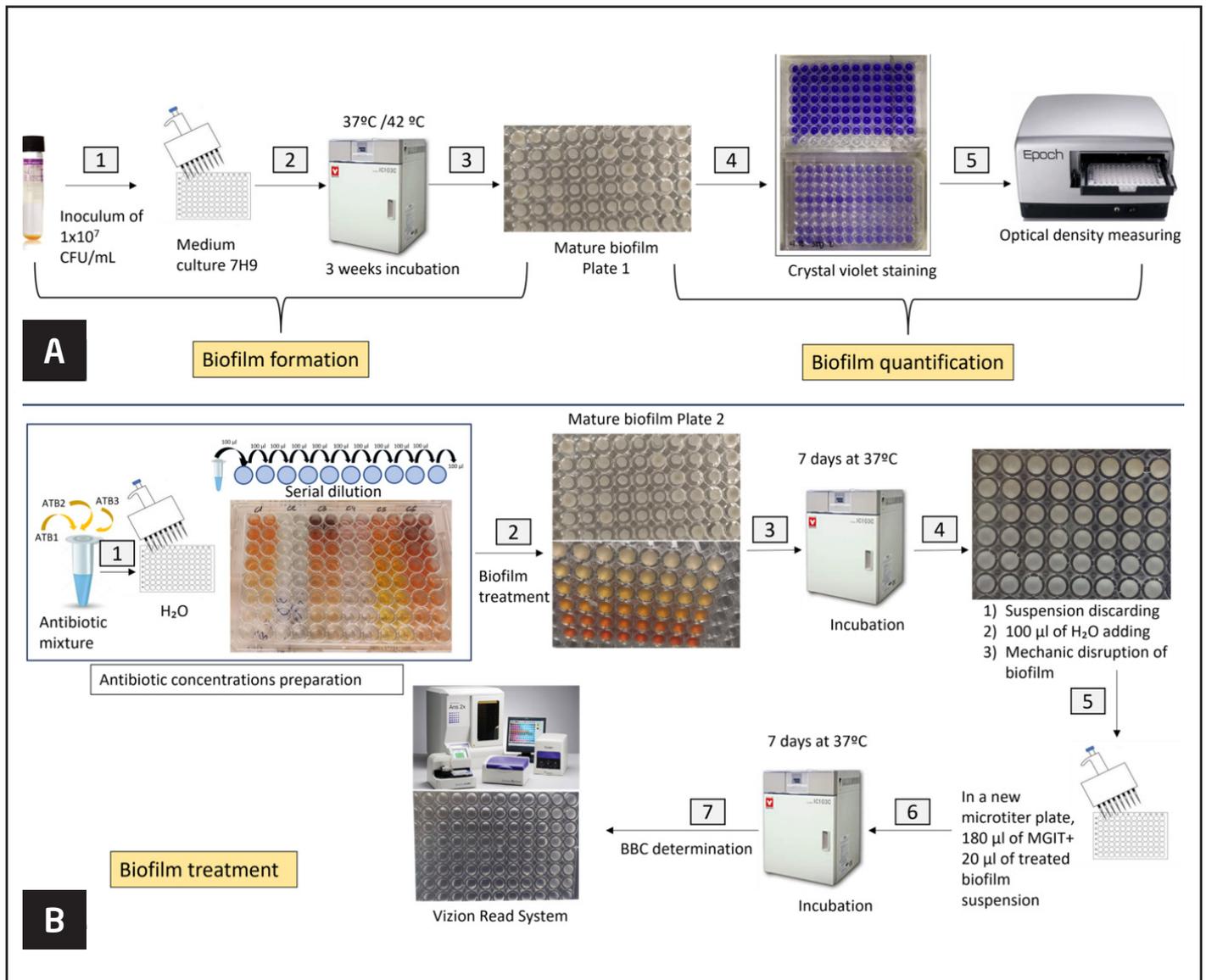


Tabla 1. Antibióticos frente a formas planctónicas y de biofilm.

Antibiotic	Planktonic form				Biofilm form	
	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>		<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
	MIC ₅₀	MBC ₅₀	MIC ₅₀	MBC ₅₀	BBC ₅₀	BBC ₅₀
CLA	4	16	2	32	256	256
MOX	4	32	2	4	512	512
BED	0,5	4	0,5	4	128	64
CLO	4	4	16	32	512	256
RB	0,25	4	0,25	0,5	32	512
RIF	0,25	4	0,5	1	256	512
EMB	8	8	2	32	2.048	2.048

MIC: minimum inhibitory concentration (µg/mL); MBC: minimum bactericidal concentration (µg/mL); BBC: bactericidal biofilm concentration (µg/mL); MAC: *Mycobacterium avium* complex; CLA: clarithromycin; MOX: moxifloxacin; BED: bedaquiline; CLO: clofazimine; RB: rifabutin; RIF: rifampicin; EMB: ethambutol.

Tabla 2. Rango de concentración bactericida de biofilm (BBC) de combinaciones de tres fármacos frente a formas de biofilm de mac.

Antibiotic combination	<i>M. avium</i>			<i>M. intracellulare</i>		
	BBC ₅₀ (µg/mL)	FICI ₅₀ range	% isolates showing synergistic activity ¹	BBC ₅₀ (µg/mL)	FICI ₅₀ range	% isolates showing synergistic activity ¹
CLA + BED + CLO	64	0,54 ≥ 4	25	64	0,31 - 1,75	50
CLA + BED + EMB	32	0,53 ≥ 4	25	64	0,22 - 1,38	50
CLA + CLO + EMB	256	0,52 ≥ 4	50	64	0,13 - 0,88	50
CLA + RB + EMB	16	1 ≥ 4	0	32	0,20 - 0,44	100
CLA + RF + EMB*	128	0,25 ≥ 4	25	64	0,20 - 0,53	100
MOX + BED + CLO	32	0,22 ≥ 4	25	64	0,31 - 1,63	75
MOX + BED + EMB	32	0,17 ≥ 4	50	64	0,22 - 3,23	50
MOX + CLO + EMB	128	0,43 ≥ 4	75	64	0,13 - 0,44	75
MOX + RB + EMB	64	1 ≥ 4	0	256	0,39 - 2,25	50
MOX + RF + EMB*	32	0,17 ≥ 4	25	64	0,25 - 3	75

BBC: bactericidal biofilm concentration (µg/mL); BF: biofilm form; FICI: fractional inhibitory concentration index; MAC: *mycobacterium avium* complex; ¹percentage of isolates showing synergistic activity with FIC values ≤0.75; CLA: clarithromycin; MOX: moxifloxacin; BED: bedaquiline; CLO: clofazimine; RB: rifabutin; RIF: rifampicin; EMB: ethambutol; * recommended combinations.

Discusión

El uso de sustancias con potencial actividad antibiofilm tiene una presencia creciente en la literatura científica. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual actúan, sobre todo potenciando la actividad de los antibióticos más que por una actividad antimicrobiana intrínseca. En mucolíticos o detergentes podrían tener un efecto disgregante, que actuase sobre la matriz del biofilm. En otros compuestos, por ejemplo ácido acetilsalicílico o el ácido gálico, se ha sugerido que interferirían la transmisión de señales entre bacterias a través del sistema *quorum sensing*,

inhibiendo la actividad de moléculas que participan en la formación o el mantenimiento de la matriz del biofilm. Aunque quedan aspectos de esta actividad por aclarar, los datos parecen sugerir que pueden tener un papel en el tratamiento de infecciones en las que la formación de biofilm es importante en su persistencia.

Conclusiones

- La adición de potenciales agentes antibiofilm a combinaciones de antibióticos frente a *M. avium complex*, logra un efecto sinérgico de las combinaciones, alcanzando concentraciones

Tabla 3. Rango de BBC de combinaciones de tres antibióticos junto a potenciales agentes antibiofilm.

Antibiotic combination	<i>M. avium</i>							
	NAC		IBU		ASA		DDS	
	BBC ₅₀	FICI ₅₀ Range						
CLA + BED + CLO	2	0,007 - 0,16*	4	0,08 - 0,16*	2	0,08 - 0,13*	4	0,03 - 0,13*
CLA + BED + EMB	1	0,005 - 0,13*	1	0,005 - 0,07*	2	0,01 - 0,27*	1	0,005 - 0,27*
CLA + CLO + EMB	16	0,05 - 0,20*	32	0,08 - 0,20*	8	0,03 - 0,20*	8	0,05 - 0,41*
CLA + RB + EMB	4	0,03 - 0,26*	2	0,03 - 0,16*	2	0,03 - 0,13*	2	0,04 - 0,34*
CLA + RIF + EMB**	32	0,03 - 0,53*	8	0,03 - 0,22*	8	0,07 - 0,22*	8	0,03 - 0,17*
MOX + BED + CLO	4	0,08 - 0,14*	2	0,034 - 0,11*	4	0,034 - 0,11*	4	0,034 - 0,08*
MOX + BED + EMB	4	0,04 - 0,34*	4	0,04 - 0,69*	4	0,04 - 0,06*	4	0,04 - 0,34*
MOX + CLO + EMB	16	0,05 - 0,11*	8	0,03 - 0,14*	8	0,03 - 0,14*	8	0,03 - 0,22*
MOX + RB + EMB	1	0,08 - 0,55*	2	0,06 - 0,14*	2	0,07 - 0,55*	4	0,04 - 0,55*
MOX + RIF + EMB**	16	0,08 - 0,22*	8	0,04 - 0,44*	8	0,03 - 0,44*	8	0,03 - 0,44*

BBC: bactericidal biofilm concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$); FICI: fractional inhibitory concentration index; PAA: potential antibiofilm agent; BF: biofilm form; NAC: N-acetyl L-cysteine; IBU: ibuprofen; ASA: acetyl salicylic acid; DDS diallyl disulfide; CLA: clarithromycin; MOX: moxifloxacin; BED: bedaquiline; CLO: clofazimine; RB: ribabutin; RIF: rifampicin; EMB: ethambutol; *synergistic activity; **recommended combinations.

de antibióticos que pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones pulmonares.

- Dado que los potenciales agentes antibiofilm son fármacos ya existentes, o productos derivados de plantas que tienen diversos usos en humanos, sería factible diseñar estudios que permitiesen corroborar o no su eficacia en el tratamiento de los pacientes con infecciones pulmonares por *M. avium* complex.

Bibliografía recomendada

- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020. PMID:32636299; PMCID: PMC8375621.
- Muñoz-Egea MC, Akir A, Esteban J. Mycobacterium biofilms. *Biofilm*. 2023 Feb 7;5:100107. doi: 10.1016/j.biofilm.2023.100107. PMID: 36798742; PMCID: PMC9925856.
- Portell-Buj E, González-Criollo C, López-Gavín A, Fernández-Pittol M, Busquets MA, Estelrich J, et al. Activity of Antibiotics and Potential Antibiofilm Agents against Biofilm-Producing Mycobacterium avium-intracellulare Complex Causing Chronic Pulmonary Infections. *Antibiotics* (Basel). 2022 Apr 27;11(5):589. doi: 10.3390/antibiotics11050589. PMID: 35625233; PMCID: PMC9137467.
- Batista S, Fernández-Pittol M, Nicolás LS, Martínez D, Rubio M, Garrigo M, et al. In Vitro Effect of Three-Antibiotic Combinations plus Potential Antibiofilm Agents against Biofilm-Producing Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare Clinical Isolates. *Antibiotics* (Basel). 2023 Sep 6;12(9):1409. doi: 10.3390/antibiotics12091409. PMID: 37760706; PMCID: PMC10526108
- Chakraborty P, Bajeli S, Kaushal D, Radotra BD, Kumar A. Biofilm formation in the lung contributes to virulence and drug tolerance of Mycobacterium tuberculosis. *Nat Commun*. 2021 Mar 11;12(1):1606. doi: 10.1038/s41467-021-21748-6. PMID: 33707445; PMCID: PMC7952908.

Evaluación del Xpert MTB/Rif ultra en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

M. Teresa Tórtola

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

Correspondencia:

M. Teresa Tórtola

E-mail: mariateresa.tortola@vallhebron.cat

Introducción

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) está producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Una vez el bacilo de Koch infecta a los pulmones se disemina por vía hematogena en la infección tuberculosa primaria y posteriormente se puede desarrollar la enfermedad en cualquier localización anatómica. La TBEP supone entre el 10-25% de los casos de tuberculosis, siendo mayor esta proporción en niños y en pacientes inmunodeprimidos como los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}.

El diagnóstico de la TBEP es difícil debido tanto a la toma de la muestra, según la localización de la enfermedad, como a que estas muestras tienen una carga bacilar muy baja. El *gold standard* para el diagnóstico de la tuberculosis (TB) es el cultivo, pero en los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares para mejorar el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.

El Xpert MTB/RIF (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) (Xpert) es un cartucho que detecta simultáneamente *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina mediante una PCR a tiempo real generando un resultado semicuantitativo en 90 minutos. Este sistema fue recomendado por la OMS en el año 2011 para el diagnóstico de la TB pulmonar con sospecha de multiresistencia TBMDR y en pacientes con TB pulmonar infectados con VIH³. En el año 2013 la OMS recomendó el Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de la TBEP⁴. Por último, en el año 2017 la OMS recomendó la utilización del Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra), este sistema nuevo sigue utilizando una PCR a tiempo real para la detección del bacilo de la TB pero incorpora nuevas dianas, la IS1081 y la IS6110, lo que permite un límite de detección de bacilo de la TB de 15.6 CFU⁵. Con estas innovaciones se mejora la sensibilidad, especialmente en casos de TB con baciloscopias negativas, y el tiempo de respuesta es inferior a 80 minutos.

En nuestro laboratorio el Xpert se utilizó desde el año 2009 hasta el año 2019, a partir del año 2019 se utiliza el Ultra como técnica molecular para el diagnóstico de la TB.

El objetivo de este estudio es evaluar el Xpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de la TBEP y su comparación con el Xpert MTB/RIF en las muestras extrapulmonares.

Material y métodos

Muestras

Desde 2014 hasta 2019, se han estudiado un total de 2186 muestras extrapulmonares obtenidas de 1924 pacientes, 231 pacientes pediátricos y 1693 pacientes adultos.

Promiemento de las muestras

Las muestras clínicas se descontaminaron con N-acetil-L-cisteína e hidróxido de sodio (NALC-NaOH) hasta una concentración final del 1%. Posteriormente las muestras se centrifugaron durante 20 minutos a 3.000 g y el sedimento se resuspendió en 1,0 ml de tampón fosfato (pH 6,8). Del cono de descontaminación se realizó: 1) examen microscópico (tinción de auramina y Ziehl-Neelsen); 2) cultivo en medio sólido (Löwenstein-Jensen) y medio líquido, BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Maryland, EE. UU.) y 3) Xpert MTB/RIF o Xpert MTB/RIF Ultra.

La identificación de las especies aisladas se realizó con el método GenoType MTBDR y CM/AS (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemania) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

El antibiograma para *M. tuberculosis* se realizó con el sistema BACTEC MGIT 960 utilizando el kit BD BACTEC MGIT 960 SIRE siguiendo las instrucciones del fabricante. Los fármacos se trabajaron a una concentración final de: 1.0 µg/ml estreptomina, 0.1 µg/ml isoniazida, 1.0 µg/ml rifampicina, y 5.0 µg/ml etambutol.

Ensayo Xpert MTB/RIF

El ensayo Xpert MTB/RIF se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE. UU.). El volumen utilizado del cono de descontaminación fue de 500 ml para Xpert

MTB/RIF y del 1 ml para Xpert MTB/RIF Ultra. Todas las muestras se inocularon en el reactivo de muestra (SR) del ensayo Xpert MTB/RIF en una proporción de 1:2. La mezcla se agitó dos veces a temperatura ambiente durante 15 minutos. En total, se transfirieron 2 ml de la mezcla al cartucho y luego se introdujeron en el instrumento GeneXpert. Los resultados del ensayo Xpert MTB/RIF se informaron automáticamente.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* SPSS (versión 19.0). El porcentaje de positividad de la microscopía, cultivo y ensayo Xpert MTB/RIF se compararon mediante la prueba de χ^2 . Un valor de *p* inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los valores de sensibilidad y especificidad se calcularon en el intervalo de confianza (IC) del 95%. También se estudió la concordancia entre las diferentes técnicas con el índice de kappa. Se utilizó el cultivo y las pruebas de sensibilidad a los fármacos como estándar de referencia.

Resultados

Población y muestras de estudio

La media de edad de los 1924 pacientes estudiados fue de 52 años, su distribución por sexo femenino y masculino fue el 39,2% y 60,7% respectivamente. La mediana de edad de los 231 pacientes pediátricos fue de 9 años, un 43,2% eran del sexo femenino y un 56,7% del sexo masculino. En cuanto a la población adulta, la media de edad de los 1693 pacientes fue de 58 años siendo el 38,7% del sexo femenino y el 61,2% del sexo masculino.

De las 2186 muestras extrapulmonares estudiadas las cinco localizaciones con el mayor número de muestras procesadas fueron: 775 biopsias ganglionares, 392 líquidos pleurales, 335 líquidos cefalorraquídeos, 113 líquidos pericárdicos y 101 biopsias cutáneas.

De las 2186 muestras con sospecha de TBEP, 1 muestra presentó contaminación y 1 detección Xpert MTB/RIF falló.

Comparación del ensayo Xpert y Ultra con el cultivo

El porcentaje de positividad del ensayo Xpert MTB/RIF y del cultivo fue del 5,5% (121/2186), y 5,3% (116/2186), respectivamente. El porcentaje de positividad de la microscopía fue del 1,1% (25/2186). La comparación del ensayo Xpert y el Ultra con el cultivo mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$ en ambos ensayos).

La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del ensayo Xpert fue del 67,8% (57/84), 97,9% (1125/1148), 71,25% (57/80), 97,6% (1125/1152), y del ensayo Ultra fue de 81,25% (26/32), 98,37% (906/621), 63,4% (26/41), 99,2% (906/913) respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el Xpert y el Ultra ($\chi^2=2,042$ $p=0,153$).

El índice Kappa del ensayo Xpert y el Ultra con el cultivo fue de 0,673 y 0,691, lo que indica una buena concordancia entre las técnicas moleculares y el cultivo.

Resistencia a la rifampicina

Todas las cepas aisladas de *M.tuberculosis* fueron sensibles a la rifampicina, tanto en el cultivo (116) como las detectadas con el ensayo Xpert y el Ultra (121). La concordancia fue del 100%.

Conclusiones

Con la prueba de Xpert MTB/RIF Ultra se obtienen mejores resultados de sensibilidad y especificidad que Xpert MTB/RIF para la detección de *M.tuberculosis* en muestras extrapulmonares cuando se compara con el cultivo, con la ventaja de que permite la detección de la resistencia a rifampicina en un tiempo muy corto. Debido a que son muestras paucibacilares además de las técnicas moleculares se debe realizar el cultivo de dichas muestras.

Bibliografía

1. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1292–7.
2. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636–47.
3. World Health Organization (2011). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement. World Health Organization.
4. World Health Organization (2013). Xpert MTB/RIF System for the Diagnosis of Pulmonary and Extra-Pulmonary TB in Adults and Children. Policy Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
5. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The new Xpert MTB/RIF Ultra: improving detection of Mycobacterium tuberculosis and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio*. 2017;8:e00812-17.

Aplicaciones de la secuenciación del genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis* para la predicción de resistencias a antibióticos en muestras de Mozambique

Carla Mariner-Llicer¹, Belén Saavedra Cervera^{2,3}, Edson Mambuque³, Neide Gomes³, Shilizia Munguambe³, Luis Villamayor⁴, Irving Cancino-Muñoz^{4,5}, Manuela Torres-Puente¹, Dinis Nguenha^{3,6}, Durval Respeito³, Gustavo Tembe³, Mariana G. López¹, Iñaki Comas^{1,7}, Alberto L. García-Basteiro^{2,3,8}

¹Instituto de Biomedicina de Valencia CSIC, Valencia, Spain. ²ISGlobal, Hospital Clínic – Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ³Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Maputo, Mozambique. ⁴FISABIO Public Health, Valencia, Spain. ⁵I2SysBio, Universitat de València CSIC, Valencia, Spain. ⁶Amsterdam Institute for Global Health & Development (AIGHD), Amsterdam, The Netherlands. ⁷CIBER in Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain. ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Barcelona, Spain.

Correspondencia:

Carla Mariner

E-mail: cmariner@ibv.csic.es

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema para la salud global debido al aumento de la incidencia de casos con resistencias a antibióticos. Tener técnicas de diagnóstico rápidas podría ser una buena estrategia para mejorar el control de casos resistentes. La técnica de referencia para la detección de casos resistentes es el test fenotípico de sensibilidad a antibióticos (DST). Esta prueba tiene como limitación el tiempo. El lento crecimiento de las micobacterias puede retrasar el diagnóstico hasta un mes, tiempo durante el que el paciente puede que no esté recibiendo el tratamiento más óptimo. En algunos países de alta carga de la enfermedad ya se están utilizando de forma rutinaria tests moleculares como el GeneXpert Ultra, que aparte de ser muy sensible para detectar *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), también detecta mutaciones conocidas que confieren resistencia a rifampicina (RIF). Estas pruebas diagnósticas se realizan a partir de muestras de esputo y son muy rápidas, pero evalúan un reducido espectro de mutaciones de resistencia, por lo que cepas resistentes con mutaciones poco comunes pueden escapar a ellos. Una buena alternativa es la secuenciación genómica (WGS) de MTB que no solo se está utilizando en investigación, sino que ya está siendo aplicada en sistemas de vigilancia de la enfermedad en países como Holanda o Reino Unido¹. Esta herramienta permite establecer links epidemiológicos para estudiar la transmisión de la enfermedad y detectar mutaciones de resistencia conocidas o potenciales candidatas, información que podría ser utilizada para dar un tratamiento personalizado a los pacientes. Actualmente, incluye un paso de cultivo para obtener suficiente biomasa para la secuenciación, pero se desconoce si

supone un cuello de botella para la diversidad poblacional de la muestra diagnóstica y cómo puede afectar a la predicción de resistencias o a la inferencia epidemiológica. Por ello, en la última década ha habido un interés común en desarrollar técnicas de secuenciación directa a partir de muestras complejas como los esputos. La mayoría se han centrado en el diagnóstico y detección de mutaciones de resistencia, pocos han obtenido suficiente calidad como para evaluar la diversidad genética entre la muestra diagnóstica y su cultivo sacando conclusiones contradictorias por la falta de estandarización de protocolos^{2,3}.

Estudio 1: secuenciación de muestras diagnósticas y sus cultivos para comparar la diversidad genómica y ver cómo afecta a la predicción de resistencias

Uno de los objetivos era evaluar si el cultivo representa un cuello de botella en la diversidad genética que suponga un sesgo a la hora de obtener los resultados de la secuenciación por el hecho de que se pierdan aquellas poblaciones bacterianas que están menos adaptadas a crecer in vitro. Para ello se compararon 61 pares de esputos y cultivos. Para obtener suficiente ADN de MTB para secuenciar, se llevaron a cabo técnicas de enriquecimiento de los esputos. Se utilizó un protocolo de extracción de ADN basado en una lisis diferencial, para eliminar ADN contaminante. Se evaluó la cantidad de ADN de MTB con una qPCR (marcador específico Rv2341) y en aquellos esputos que presentaban menos de 200 copias genómicas se realizó un paso de captura de ADN de MTBC con sondas de ARN previo a la secuenciación. En total se capturaron 16 y se secuenciaron

45 esputos directos. En el análisis de todas las muestras, se clasificaron taxonómicamente las lecturas para descartar aquellas procedentes de humano y otros microorganismos. Las lecturas de MTB se mapearon contra el genoma de referencia y se realizó el llamado de variantes. Se evaluaron las fuentes de introducción de falsa variabilidad, descartando las variantes procedentes de errores de mapeado, genes conservados y familias génicas repetitivas. Tras comparar las variantes de alta confianza entre las muestras emparejadas se obtuvo una alta concordancia: 64% de las parejas no presentaban diferencias, el 28% presentaba de 1 a 5 mutaciones discrepantes en esputo y solo el 8% presentaba más de 5 mutaciones discrepantes. En cualquier caso, no se obtuvo ninguna mutación fijada discrepante. La concordancia fue del 100% en la predicción de resistencias y de linaje. Estos resultados sugieren que el cultivo representa la diversidad poblacional presente en el esputo, por tanto, para investigación, se puede secuenciar el cultivo, cuando el tiempo no sea un factor limitante, o el esputo para recuperar aquellas cepas que no crezcan in vitro. En el caso del diagnóstico, actualmente, la WGS de MTB directa de esputo requiere optimización a nivel computacional y económico para usarse en vigilancia.

Estudio 2: aplicación de la secuenciación de muestras del sur de Mozambique para detectar mutaciones asociadas a resistencia que escapan al GeneXpert Ultra

El segundo objetivo era aplicar la WGS para evaluar las mutaciones asociadas a resistencia a antibióticos de las cepas de MTB que circulan por el sur de Mozambique. En el sur de África la monitorización de resistencia a RIF supone un desafío debido a la propagación de un clon de TB multirresistente (MDR) con una mutación de resistencia a RIF de bajo nivel, *rpoB*_I4941F, que tampoco es detectada por el DST fenotípico ya que dificulta el crecimiento de la bacteria. Esta cepa generó un brote en Eswatini en el 2009 y luego en 2013 pasó a Sudáfrica⁴. En Mozambique, la última encuesta de vigilancia de resistencia a antibióticos se publicó en 2014 y las cifras estables, respecto a las encuestas anteriores, indican que se podría estar infraestimando la prevalencia de casos MDR (3.8% casos nuevos, 13% casos retratados). Para evaluar si esto se debe a la presencia de mutaciones de

resistencia que escapan a los tests diagnósticos, se analizaron dos conjuntos de secuencias de muestras de pacientes con TB procedentes de dos estudios realizados en la provincia de Manhiça, al sur de Mozambique. El primero era del 2013-2014 y presentaba 275 muestras⁵; y el segundo del 2018 contenía 337 muestras (no publicado). Se encontraron mutaciones RIF-R no incluidas en el Gene Xpert Ultra en tres cepas, la *rpoB*_I491F en un caso de 2014, no relacionado con el brote de Eswatini; y la *rpoB*_V170F en dos cepas del 2018. A pesar de no encontrar evidencia de propagación de la cepa MDR de Eswatini, sí que encontró transmisión transfronteriza después de analizar 10.000 secuencias procedentes de 30 países africanos. Además, se detectó un aumento de casos nuevos resistentes a isoniacida no MDR (7.6%) suponiendo un nuevo reto para el control de la TB. Estos resultados sugieren que aunque solo se hayan detectado mutaciones poco comunes en tres cepas de la región de Manhiça, como escapan de las técnicas diagnósticas actuales y hay una alta transmisión entre provincias, se podrían provocar brotes. Por tanto, el diseño de nuevos test moleculares o la combinación de estos con la secuenciación genómica podría ser la clave para detectar a tiempo cepas resistentes y dar a los pacientes tratamientos efectivos desde el primer momento para frenar la transmisión.

Bibliografía

1. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, *et al.* Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis: current standards and open issues. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:533-45.
2. Votintseva AA, Bradley P, Pankhurst L, Del Ojo Elias C, Loose M, Nilgiriwala K, *et al.* Same-Day Diagnostic and Surveillance Data for Tuberculosis via Whole-Genome Sequencing of Direct Respiratory Samples. *J Clin Microbiol.* 2017;55:1285-98.
3. Shockey AC, Dabney J, Pepperell CS. Effects of Host, Sample, and in vitro Culture on Genomic Diversity of Pathogenic Mycobacteria. *Front Genet.* 2019;10:477.
4. Beckert P, Sanchez-Padilla E, Merker M, Dreyer V, Kohl TA, Utpatel C, *et al.* MDR M. tuberculosis outbreak clone in Eswatini missed by Xpert has elevated bedaquiline resistance dated to the pre-treatment era. *Genome Med.* 2020;12:104.
5. Saavedra Cervera B, López MG, Chiner-Oms Á, García AM, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, *et al.* Fine-grain population structure and transmission patterns of Mycobacterium tuberculosis in southern Mozambique, a high TB/HIV burden area. *Microb Genom.* 2022;8. doi:10.1099/mgen.0.000844

Microbiological aspects and biomarkers for TB cure

Juan Espinosa

Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

Correspondence:

Juan Espinosa

E-mail: juan.espinosa.pereiro@vhir.org

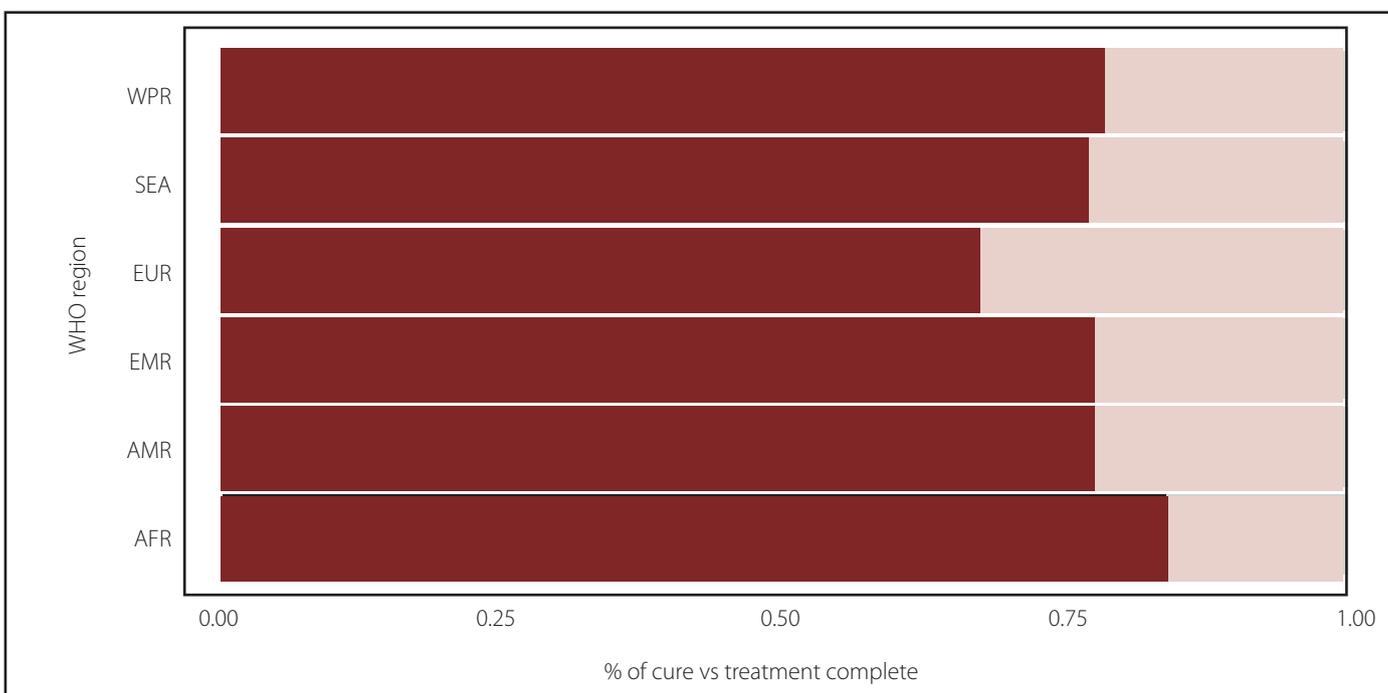
Obtaining an objective confirmation of cure is one of the challenges to reach the objectives of the EndTB strategy. This is critical to confirm that *M tuberculosis* infecting a given person was successfully removed by the treatment, and that the transmission to others is no longer possible. This is also essential as an objective measure to evaluate the efficacy of new treatments in clinical trials.

From a methodological point of view, demonstrating the correlation between a given biomarker (microbiological tests, a blood parameter, a clinical score) and a clinical outcome is more complex than demonstrating a statistical association at a given point in time, or a significant change over time. For example, in a study with 520 TB-VIH coinfecting participants, the ACS COR transcriptomic signature showed significant changes over the first months of treatment but was a suboptimal predictor of

relapse (AUC ROC 0.72, 95CI 0.58-0.85)¹. At the trial level, what biomarkers are trying to capture is not the individual risk of an outcome, but the effect of two different interventions in that outcome. According to Prentice's criteria, this means that the effect of the treatment on the surrogate explains completely the effect observed in the true endpoint. Large datasets from randomized participants are needed to evaluate this effect².

Current cure criteria from the World Health Organisation are still based on sputum culture or smear. However, using WHO's public dataset, we can easily calculate among pulmonary TB new cases with positive smear sputum at diagnosis who are considered as 'treatment success', 20% did not have a microbiological confirmation of cure (Figure 1). Relapse-free cure is the most common endpoint for phase 3 regulatory trials in TB. Hence, TB forms where microbiological samples are difficult to obtain at

Figure 1. 2011 WHO global report. Microbiological cure vs treatment complete in smear positive new cases.



diagnosis or follow-up have been systematically excluded from clinical trials (i.e., paediatric, extrapulmonary TB). Mid-treatment sputum status, either smear or culture conversion, or time to negative culture, is used as endpoint in earlier phase (2a-2b) trials. However, its capacity to predict treatment outcomes is limited both at the individual and at the treatment level. For example, in one study in Angola, the positive predictive value of a positive sputum smear after two months of treatment was only 31% to predict treatment failure for a given patient³. At the trial level, in a meta-analysis of the results of trials conducted by the British Medical Council during the 170's and 1980's, the correlation between the treatment effect on the month 2 culture status and the effect of the same treatment in the relapse rate was poor, with proportion of variation explained (R^2_{trial}) of only 0.36, with wide geographical variations⁴.

Thousands of other biomarkers are being explored for monitoring treatment in tuberculosis, but they face similar limitations as compared to sputum microbiological tests, or they are still technically complex. For example, the C-reactive protein, a common marker of systemic inflammation, showed significant changes during the first 8 weeks of treatment in a recent meta-analysis, and has been endorsed by the WHO as a useful tool for treatment monitoring⁵. Other biomarkers that may be good predictors of clinical outcomes include: CT chest scan at week 8 or 24 to predict treatment failure, or

Xpert Ct in sputum to predict culture status at a given point in TB treatment.

The ever evolving field of TB biomarkers is now undergoing a revolution. With the efforts being made to standardise data across clinical trials, with nested biomarker clinical studies, will provide large datasets to validate this robust streamline of biomarkers. However, further efforts of the TB community are needed to point the most relevant markers for the people affected by TB, and to move from mere descriptions of statistical associations to true predictive and surrogate validation studies.

Bibliography

1. Darboe F, Mbandi SK, Naidoo K, Yende-Zuma N, Lewis L, Thompson EG, et al. Detection of Tuberculosis Recurrence, Diagnosis and Treatment Response by a Blood Transcriptomic Risk Signature in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy. *Front Microbiol.* 2019;10:1441.
2. Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics.* 1998 Sep;54(3):1014–29.
3. López T, Moreno M, Salvador F, Zacarías A, Carvalho R de, Tomás E, et al. Tuberculosis diagnosed in a rural setting in Angola. Accuracy of follow-up sputum smears to predict outcome. *Pathog Glob Health.* 2013 Jan;107(1):5–10.
4. Phillips PPJ, Fielding K, Nunn AJ. An evaluation of culture results during treatment for tuberculosis as surrogate endpoints for treatment failure and relapse. *PLoS One.* 2013;8(5):e63840.
5. Zimmer AJ, Lainati F, Aguilera Vasquez N, Chedid C, McGrath S, Benedetti A, et al. Biomarkers That Correlate with Active Pulmonary Tuberculosis Treatment Response: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2022 Feb 16;60(2):e0185921.

MESA: Aspectos sociales

Moderadores: **M^a Ángeles Jiménez.** *Centre de Salut Internacional i Malalties Transmissibles Drassanes - Vall d'Hebron. Institut Català de la Salut. Barcelona.*

Xavier Casas. *Neumólogo. Director de Servicios Clínicos. Barcelona.*

Ila Zaion, salvado de las aguas y de la tuberculosis: las vivencias de un migrante subsahariano para llegar a Europa y para curarse de la tuberculosis

Jesús Edison Ospina Valencia¹, Ila Balde (Ila Zaion)²

¹Coordinador programa ACS. Servicio de Epidemiología. CEPS - Agencia de Salud Pública de Barcelona. Barcelona. Investigador CIBER grupo Enfermedades Infecciosas. ²Superviviente de la tuberculosis a pesar de las circunstancias sufridas.

Correspondencia:

Jesús Edison Ospina Valencia

E-mail: jospina@aspb.cat

Ila Balde/Ila Zaion

E-mail: zaionila98@gmail.com

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg* 2023;22(3):176-179.

Diagnóstico precoz de la TB en inmigrantes en la atención primaria

Nuria Gispert-Saüch Puigdevall¹, Carme Saperas Pérez²

¹Médico de Familia. *Maison Pluridisciplinaire de Santé de Tuchan. Francia.* ²Coordinadora de la Comisión de Cooperación y Salud Internacional de CAMFIC. Barcelona.

Correspondencia:

Nuria Gispert-Saüch

E-mail: oriolrogerroc@gmail.com

En 2021 se notificaron 3.754 casos de TB en España, de los que 151 fueron importados¹. Alrededor del 85% de los pacientes con TB pueden tratarse con éxito con 6 meses de tratamiento farmacológico, pero para ello es imprescindible un diagnóstico

precoz, acceso a herramientas diagnósticas y coordinación con los diferentes niveles asistenciales que realizan el manejo, tratamiento y seguimiento de los pacientes con TB. Las personas inmigrantes representan una gran parte de casos de TBC en los

países europeos, sobre todo por reactivación de una infección tuberculosa latente (ITL). En caso de progresar, el 50% suele hacerlo durante los primeros 5 años de estancia en el país de acogida².

Diagnóstico precoz

El principal problema que detectamos en la atención primaria (AP) es el retraso diagnóstico de la enfermedad tuberculosis y el correcto cribado de la enfermedad (no exclusivamente de personas migrantes). El diagnóstico precoz y cribado de tuberculosis (TB) en migrantes requiere un enfoque integral. Tener en cuenta las particularidades de la población migrante y disponer de tiempo y herramientas para llevarlo a cabo.

Para poder realizar un cribaje de la enfermedad tuberculosa, así como su manejo y seguimiento, los equipos deben estar formados no solo en infecciones y circuitos, también en competencia y sensibilidad cultural².

Se considera retraso en el diagnóstico si es superior a un mes desde el inicio de los síntomas y en los últimos informes se observa que en Cataluña en >60% de los casos hay un retraso en el diagnóstico³.

Con el fin de disminuir las cifras de retraso diagnóstico, desde la perspectiva de la atención primaria de salud proponemos reforzar la formación de los profesionales de primaria creando la figura del referente de tuberculosis en la atención primaria tal y como ya se está haciendo en algunos territorios de Cataluña como en Girona y por otra parte incrementar la buena implementación del cribado de ITL, en concreto, mejorar el cribado de ITL en pacientes inmigrantes procedentes de países con alta incidencia.

Referentes de tuberculosis de Atención Primaria

El equipo de referentes de tuberculosis de los centros de atención primaria (CAPs) está formado por profesionales de los

distintos CAPs y miembros de las unidades de tuberculosis de los servicios de prevención y hospitales.

Sus principales tareas son:

- Ayuda en el estudio de contactos y apoyo en los casos complicados.
- Resolución de dudas; tratamiento, quimioprofilaxis, cribado en personas recién llegadas.
- Actividades comunitarias.
- Actualización y formación dentro de los equipos.

Desde la Atención Primaria se deberían implementar programas de detección de ITL de rutina para migrantes, especialmente para aquellos que provienen de países con una alta carga de tuberculosis. Existen múltiples protocolos, nacionales, internacionales, por comunidad autónoma y por área asistencial.

Pruebas de detección precoz de tuberculosis

Las pruebas de detección pueden incluir radiografías de tórax, pruebas cutáneas de tuberculina (TST) o ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA). El acceso a realizar radiografía de tórax y pruebas de tuberculinas está generalizado a nivel de la atención primaria, no así los IGRA^{2,4}.

Prueba tuberculina (PT)

Las indicaciones de realización de la prueba de tuberculina serían^{2,4}:

- Contacto de pacientes bacilíferos.
- Pacientes con lesiones "residuales" no sometidos a pautas terapéuticas curativas
- Pacientes con mayor riesgo de TB por la presencia de comorbilidad (VIH, diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, silicosis, uso prolongado de corticoides o tratamiento inmunosupresor, algunas neoplasias hematológicas, neoplasias de cabeza y cuello, gastrectomías, síndrome malabsortivo

Tabla 1. Principales ventajas e inconvenientes de la PT y las IGRAs.

	IGRAs	PT
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Elimina la subjetividad del profesional - Ausencia de falsos positivos en vacunados con BCG - Control de falsos negativos en inmunodeprimidos - 2 visitas (analítica y resultados) 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidad en los centros de atención primaria casi de forma universal.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> - Precio (?) - Faltan estudios prospectivos sobre el riesgo de aparición de TBC en personas con prueba IGRA positiva. 	<ul style="list-style-type: none"> - Imprescindible acudir a las visitas cuando toca. - Resultado es técnica y lectura dependiente del profesional.

Fuente: elaboración propia.

crónico y bajo peso), por su trabajo (hospitales, residencias de gente mayor, prisiones)

- Cribado en paciente procedente de zona con altas incidencias (>50/100.000 habitantes) que han llegado durante los últimos 5 años.

No debe hacerse en personas con prueba anteriormente positiva y bien documentada.

Por lo que es imprescindible un buen registro tanto de la realización de la prueba como del resultado en el historial electrónico del paciente.

Conclusiones

Para un correcto diagnóstico precoz de la infección latente tuberculosa y de la enfermedad tuberculosa desde la atención primaria es imprescindible la formación de los profesionales. La creación de referentes de tuberculosis en los CAPs y la coordinación con otros niveles asistenciales es clave.

Disponemos de diferentes protocolos según región sanitaria o nivel asistencial, y la disponibilidad de herramientas de cribado como IGRAs no está generalizado.

Para un correcto cribado y manejo se necesita simplificar rutas asistenciales y protocolos, contacto constante entre los diferentes profesionales que manejan los casos de tuberculosis y sobre todo unificar protocolos y guías clínicas y ampliar la disponibilidad de IGRAs en los CAPs.

Bibliografía

1. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2021. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe_Vigilancia%20T B_%202021.pdf
2. Atención al paciente inmigrante. Guía de práctica clínica CAMFIC. Octubre 2023 3ª edición. Comissió de cooperació i salut internacional (COCOOP-SI). Available from: http://gestor.camfic.cat/uploads/ITEM_17435.pdf
3. Pequeño Saco S, Mendioroz J. La tuberculosis a Catalunya l'any 2020. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2022 Oct. Available from: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosis/documents_prof/arxiu/tubercul osi-2020-preliminar.pdf
4. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Recomanacions per al cribratge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Barcelona; 2023. Available from: <https://hdl.handle.net/11351/9629>

Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente en el área urbana de Bilbao. Informe brote: RENAVE 482201/ CNM PV001_20190732

Sarai Quirós¹, Laura Herrera²

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario Basurto. Bizkaia. ²Unidad de Micobacterias. Centro Nacional de Microbiología. Ciber Epidemiología y Salud Pública. Madrid.

Correspondencia:

Sarai Quirós

E-mail: saraiquirós@icloud.com

Introducción

La tuberculosis (TB) a día de hoy continúa siendo la enfermedad infecciosa más letal a lo largo de la historia de la humanidad y, actualmente, la que más muertes produce por detrás de la infección por SARS-CoV-2, con 1.6 millones de muertes en 2021 según la OMS. Según el último informe publicado, en 2021 hubo hasta 10.6 millones de casos nuevos de TB, de los cuales casi medio millón corresponden a TB con resistencia a Rifampicina o multirresistentes (TB-RR/ TB-MDR), los casos más graves y más

difíciles de tratar con un importante infradiagnóstico y menos de un 60% de éxito de tratamiento¹.

En España, los últimos datos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, RENAVE, corresponden a 2022 con un total de 3.927 casos de TB de los cuales 211 fueron declarados como importados y fueron excluidos para los siguientes análisis. La tasa de notificación para los casos autóctonos fue de 7,83 por 100.000 habitantes lo que supone un aumento del 1.83% con respecto al año anterior. Este cambio en la tendencia refleja el primer aumento en la tasa de notificación desde el año 2012.

El 86,76% de los casos declarados tenían información sobre el país de nacimiento. El 46,84 nacieron en un país diferente de España. A pesar de que en el informe se incide en la mejora de la notificación de los resultados de las pruebas de sensibilidad, sólo se dispone de información para el 56% de los casos de TB declarados. Este dato refleja la escasa información sobre resistencias a fármacos de segunda línea y, por lo tanto, los datos nacionales de tasas de incidencia, mortalidad y éxito de tratamiento de los casos de TB-RR/TB-MDR, con las consecuencias que ello implica².

Según los datos publicados por la OMS de España, la incidencia de TB en 2021 fue de 8.2 casos por 100.000 habitantes, en total 3.927 casos notificados, de los cuales 34 correspondieron a TB-RR/TB-MDR con una tasa de éxito, según sus datos recogidos de notificación, del 57% lo que resulta muy llamativo¹.

En Euskadi, el último informe epidemiológico sobre tuberculosis publicado en diciembre de 2022 elaborado por las Unidades de Epidemiología, se recogía que la tasa bruta de TB fue de 10,82/100.000 en 2020 con 238 casos notificados, y de 8,34/100.000 con 183 casos en 2021 con un 35 y 33% de casos nacidos en el extranjero respectivamente. En 2021 la tasa fue de 28,8 casos por 100.000 habitantes en personas extranjeras, frente a 5,5 en autóctonas. En el año 2021 la distribución de los casos nacidos en el extranjero según lugar de nacimiento por orden de frecuencia de mayor a menor fue la siguiente: Latinoamérica, África, Asia y Europa. En los últimos quince años, el número de casos autóctonos ha descendido un 68% y la proporción de casos nacidos en el extranjero ha aumentado desde un 19% en 2007 a un 34% en 2021. En concreto en el Territorio Histórico de Bizkaia los casos de TB notificados y las tasas por 100.000 habitantes fueron: 126 casos y 11,03/100.000 en 2019, 124 casos y 10,79/100.000 en 2020 y 98 casos con 8,57/100.000 en 2021 con entre un 20 y un 50% de casos en población nacida fuera de España, según las áreas sanitarias.

Para terminar, con respecto a las tasas de resistencia a fármacos notificadas en Euskadi de los casos de TB con confirmación microbiológica, en 2019 hubo 19 casos (11%), de los cuales el 15% fueron cepas TB-MDR (3 casos) y correspondían al 1% en la población autóctona y a un 7% en personas nacidas en el extranjero, en 2020 hubo 30 casos de TB con resistencias (19%), de los cuales el 13% eran TB-MDR (4 casos) y correspondían al 2% en la población autóctona y a un 11% en personas nacidas en el extranjero y, finalmente, en 2021 hubo 8 casos (9%), de los cuales hasta el 25% fueron cepas TB-MDR (3 casos) y correspondían al 6% en la población autóctona y a un 14% en personas nacidas en el extranjero³.

Presentación del brote

El 20 de marzo de 2019 el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Basurto declaró a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia un caso de tuberculosis pulmonar en un niño de 22 meses de edad, nacido en Bilbao, cuyos progenitores eran de origen subsahariano. En el cultivo de jugo gástrico creció *M. tuberculosis* resistente a Isoniacida, Rifampicina y Estreptomicina. Se realizó un amplio estudio de contactos a sus convivientes íntimos, educadores/as, y niños y niñas de la guardería a la que asistía, y no se detectó el foco. Posteriormente, en el antibiograma realizado en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) se informó resistencia, además de a los tres antibióticos señalados, a Etionamida.

El 3 de septiembre de 2019 el Hospital de Santa Marina comunicó el ingreso de un caso de tuberculosis pulmonar cavitada, bacilífera, en un paciente cuyo perfil de resistencias era el mismo que el caso anterior, por lo que la cepa se envió al CNM que informó que el patrón obtenido mediante RFLP de ambas cepas era idéntico.

Hasta la fecha se han detectado otros nueve casos confirmados pertenecientes a la misma agrupación, todos ellos con domicilio en Bilbao.

Se realiza estudio epidemiológico descriptivo de los casos y análisis molecular de las cepas aisladas

Material y método

La enfermera gestora de casos de tuberculosis de la OSI Bilbao-Basurto realizó la encuesta epidemiológica y el estudio de contactos de todos los casos diagnosticados y declarados a la Unidad de Epidemiología de Bizkaia, de acuerdo con el Programa de Control de Tuberculosis de la CAE.

El cultivo de las muestras se realizó en el Laboratorio de Microbiología del H.U. de Basurto, desde donde se enviaron las cepas a la Unidad de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología (CNM), donde se realizó:

- Identificación a nivel de especie mediante pruebas fenotípicas y genotípicas.
- Antibiograma usando el método de las proporciones en medio sólido Lowenstein-Jensen para todos los fármacos de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomina) excepto para Pirazinamida para la cual se usa el sistema automatizado BACTEC MGIT 960. Ampliación de antibiograma al resto de fármacos del grupo A, B y C de acuerdo al manual técnico de la OMS (*Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*).

– Secuenciación del genoma completo usando la plataforma ILLUMINA y análisis cgMLST utilizando el *software* Ridom SeqSphere+. Análisis de SNPs mediante Snippy y estudio de transmisión utilizando el programa Network 10.2.

El Centro Nacional de Microbiología informó de la detección del agrupamiento a través de la Sociedad Española de Microbiología Clínica mediante la publicación de las características de la cepa (linaje, perfil de resistencia y mutaciones identificadas asociadas a resistencia), para detectar otras posibles cepas relacionadas con el brote. Con el mismo fin se abrió un evento de intercambio de información a nivel europeo a través de la plataforma EpiPulse (ECDC).

Los datos clínicos se han obtenido de la revisión de la historia clínica de los casos, cuyo seguimiento se ha realizado por el Servicio de Neumología del Hospital de Santa Marina, y los Servicios de Infectología Pediátrica y de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto.

Resultados

Entre marzo de 2019 y mayo de 2023 se diagnosticaron once casos de tuberculosis multirresistente en personas con domicilio en Bilbao, que se han asociado a una misma agrupación mediante técnicas de tipado molecular.

La mediana de edad de los casos es de 37 años (rango 1-56) y diez son hombres. El domicilio de todos ellos se agrupa en tres de los ocho distritos de Bilbao (Figura 1).

El primer caso inició síntomas en marzo de 2019 y el último en mayo de 2022 (Figura 2).

Entre los factores de riesgo asociados destacan el consumo de tóxicos como tabaco y alcohol, en el 50%, así como problemática social (40%). El 30% habían pasado ya una TB previamente. Entre los antecedentes médicos, uno de los pacientes padece asma y otro bronquiectasias con infección bronquial crónica. Solo uno de los pacientes presenta VIH (Figura 3).

La forma clínica de todos los casos fue pulmonar, seis de ellas cavitadas. Uno de ellos debutó con una sospecha clínica de tuber-

Figura 1. Localización geográfica de los casos. Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente. Bilbao. 2019-2023.



Figura 2. Cronograma de inicio de síntomas de los casos. Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente. Bilbao. 2019-2022.

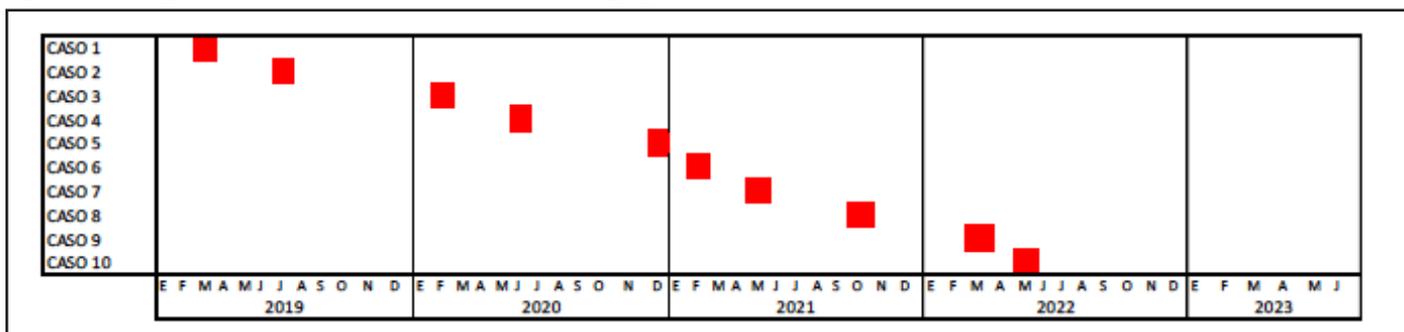
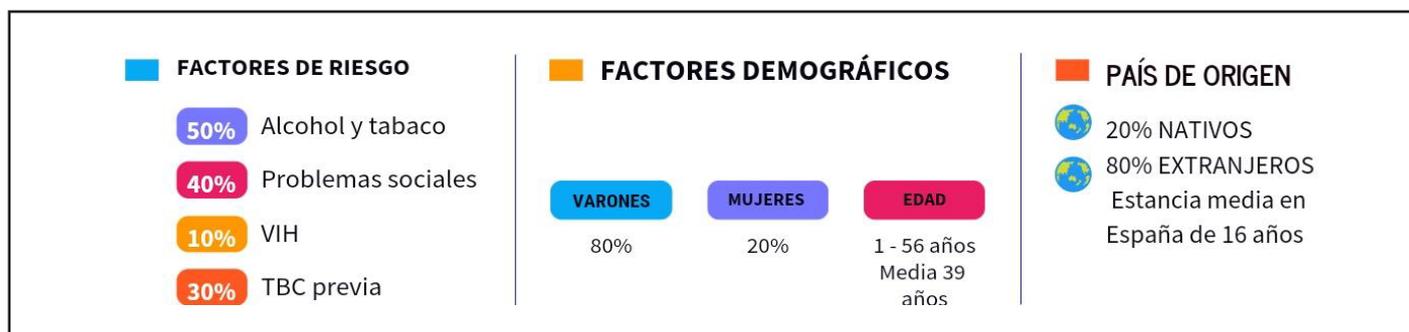


Figura 3. Características y factores de riesgo del brote TB MDR.



culosis pleural con todas las pruebas microbiológicas negativas y, dos meses después de finalizar el tratamiento, comenzó con un dolor lumbociático que llevó al diagnóstico de tuberculosis ósea y pulmonar. Ocho de los once casos han sido bacilíferos.

Todas las cepas aisladas presentan resistencias frente a Rifampicina, Isoniacida, Estreptomycin y Etionamida. Se emplearon dos pautas de tratamiento, inicialmente regímenes largos con fármacos inyectables de segunda línea y, posteriormente, tras la incorporación a la cartera del SNS de Bedaquilina, se usaron pautas cortas con fármacos orales. Los fármacos empleados en las pautas largas fueron principalmente Pirazinamida, Amikacina, Linezolid, Moxifloxacino y Etambutol, con algunas variaciones por toxicidad. Amikacina no se empleó en el niño porque su uso está contraindicado en menores. El caso que inició con una forma pleural, en su segundo episodio fue tratado con Bedaquilina así como los tres últimos casos diagnosticados, uno de ellos todavía continúa en tratamiento a día de hoy. Los otros ocho casos han finalizado el tratamiento con resultado de curación o tratamiento completado. La media de duración de tratamiento ha sido de 11,7 meses (rango de 8 a 22 meses).

Entre los efectos adversos registrados destacan la intolerancia digestiva (30%) y, frente a la clásica hepatotoxicidad que se objetivó en un 20%, las toxicidades hematológicas (30%)-destacando la anemia secundaria a linezolid-. También se han registrado neuropatías periféricas (20%), nefrotoxicidad (10%) y alteraciones músculo-esqueléticas (10%). En ninguno de los pacientes han quedado secuelas secundarias posteriormente y la mayoría se han resuelto mediante la reducción de dosis, pausa temporal del tratamiento 1 semana o añadiendo piridoxina al tratamiento. En las pautas de tratamiento con Bedaquilina la prolongación del QT fue la reacción adversa más frecuente, pero fue leve y no implicó la suspensión del tratamiento.

En cuanto al tiempo medio requerido para la negativización de la baciloscopia y los cultivos, entre nuestros pacientes se refleja de forma clara la relación entre la carga bacilar, mucho mayor en lesiones cavitarias, y que se asocia también a una baciloscopia positiva desde el diagnóstico. En los pacientes no tratados con bedaquilina se objetiva un tiempo para la negativización de la baciloscopia de 47 días y para los cultivos de 87 días mientras que en los pacientes.

Se investigaron las relaciones personales de los casos encontrándose un vínculo personal esporádico entre cinco de ellos. Se han estudiado un total de 185 contactos, encontrándose una prevalencia de infección tuberculosa latente (ITL) del 15%, con 28 personas infectadas. Se indicó tratamiento de infección tuberculosa latente a los cinco menores, con Levofloxacino y Etambutol, y a cuatro personas adultas, con Moxifloxacino, durante seis meses. No se detectó ningún caso de enfermedad activa.

Estudio microbiología molecular

Análisis mediante cgMLST

Todos los aislados se agruparon en un mismo cluster (definido con un punto de corte de >5 alelos de diferencia), con una diferencia en el número de alelos que oscilaba entre 0 y 4. Tres aislados no mostraban diferencias entre sí. La máxima diferencia alélica se correspondió con el aislado del caso número 10, con 4 alelos de diferencia.

Desde Andalucía se remitieron al CNM dos cepas MDR aisladas de dos pacientes procedentes de Mali para descartar su posible relación con el cluster. Ambas tenían más de 12 alelos de diferencia, por lo que se consideraron como "no relacionadas". Ninguna Comunidad Autónoma informó de la presencia de aislados que presentaran un perfil similar.

Catorce países europeos contestaron al evento de intercambio de información a través de la plataforma EpiPulse (ECDC). Únicamente Bélgica tenía dos secuencias posiblemente relacionadas, obtenidas de dos cepas aisladas en el año 2020 y 2021, con 4 y 2 alelos de diferencia con respecto a nuestra secuencia.

En la verificación del cluster solicitada al ECDC, se confirmó mediante el análisis de cgMLST la pertenencia al cluster de los once aislados y, además, se relacionó con una cepa MDR de Suecia aislada en noviembre de 2018 de un varón de origen camerunés, pero que había llegado a Suecia hacía unos meses procedente de Túnez. No se dispone información sobre su posible paso por España.

Análisis de SNPs

Todos los SNPs fueron confirmados utilizando el visualizador IGV 2.8.13 excepto en el aislado del caso 5 donde se identificó una deleción/inserción. El análisis de SNPs permitió descartar que las cepas europeas (informadas por Bélgica y Suecia) pertenecieran a nuestra agrupación al presentar más de 5 SNPs de diferencia por lo que el evento abierto en EPIPULSE quedó cerrado el día 18 de enero de 2023.

Utilizando el programa Network 10.2 se reconstruyó la red filogenética que diferenciaba un grupo de 4 aislados que no tenían diferencias frente a la cepa de referencia, y los 6 aislados restantes, que se encuentran en ramas independientes, lo que indica la ausencia de links moleculares (Figura 4).

A la vista de los resultados moleculares, se confirma la existencia de un único cluster, aunque no se puede identificar un único caso índice. El resto de aislados parecen derivar de este grupo de 4 aislados indistinguibles entre sí, pero sin que se pueda establecer un link filogenético entre ellos.

Figura 4. Análisis de SNPs de los aislados. Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente. Bilbao. 2019-2022.

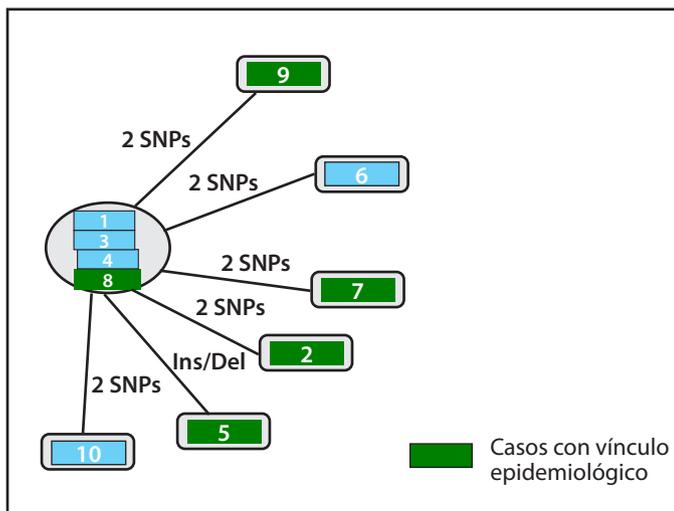


Figura 5. Infografías difundidas entre las asociaciones diána. Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente. Bilbao. 2019-2022.



Medidas adoptadas

Se enviaron notas informativas al personal de los centros de salud de las zonas básicas de salud implicadas, para que aumenten la sospecha diagnóstica ante la aparición de nuevos casos que pudieran estar en relación con esta agrupación. Se envió también una nota informativa al personal de los Servicios de Urgencias, Neumología e Infecciosas del HU Basurto, y se han difundido sucesivos informes del brote entre las y los profesionales de referencia del Programa de Tuberculosis de la CAE.

Se han realizado cinco sesiones clínicas para presentar el brote al personal de los centros de salud relacionados con los casos: Irala, Miribilla, Casco Viejo, Rekalde y Bombero Etxaniz, y dos más a los Servicios de Urgencias y Medicina Preventiva del Hospital de Basurto.

Se amplió la investigación de contactos de los casos, aunque las barreras culturales dificultaron la captación y estudio de los mismos. A través de la asociación de mediación intercultural Biltzen se realizó una reunión con representantes de diversas asociaciones de personas inmigrantes de Bilbao, para que colaboraran en el abordaje de la población diana, con el objetivo de buscar nuevos casos activos. A través de estas personas se difundieron infografías en distintos idiomas, dirigidas a disminuir las barreras de acceso al sistema sanitario (Figura 5). Se realizaron entrevistas con distintas personas clave de los colectivos implicados. También se acudió a una reunión del Foro Vasco de Inmigración donde se reúnen representantes de asociaciones de personas inmigrantes.

Se ha constituido una comisión de seguimiento del brote compuesta por profesionales referentes del Programa de Tuber-

culosis en Bizkaia de distintos ámbitos (Epidemiología, Gestoras de caso, Neumología, Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Atención Primaria).

Conclusiones

La TBC-MDR supone un problema emergente a nivel mundial. En el área Bilbao (Bizkaia) se está dando uno de los mayores brotes de TBC-MDR en España. Se trata de once casos de tuberculosis multirresistente asociadas a una misma agrupación mediante técnicas de tipado molecular, en personas de origen africano, en Bilbao.

Los casos se caracterizan por su alta demora diagnóstica y elevado porcentaje de casos bacilíferos y formas cavitadas, que se pueden explicar por los problemas de accesibilidad al sistema sanitario como consecuencia de la pandemia y de las barreras sociales y culturales ligadas a los casos.

Existe una clara relación entre la concentración bacilar y el tipo de lesiones. Las lesiones cavitarias presentan una mayor carga bacilar, que se traduce en baciloscopias positivas desde el diagnóstico y un mayor tiempo de negativización de esta y el cultivo.

Las pautas de tratamiento largas con fármacos inyectables han mostrado buenas tasas de éxito pero con un peor perfil de seguridad con respecto a las pautas cortas basadas en Bedaquilina con fármacos orales. A pesar de las toxicidades, en general han sido bien tolerados y se ha completado en el 100% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento en régimen de TDO.

Las toxicidades medicamentosas más frecuentes han sido las intolerancias gastrointestinales y las hematológicas, destacando

Tabla 1. Agrupación de casos de tuberculosis multirresistente. Bilbao, 2019-2022.

Nº caso	Sexo	Edad años	Fecha inicio sint.	Fecha 1ª cons.	Tto. previo	Fecha inicio tto.	Fecha fin tto.	Forma clínica	Rx	Bk esputo	País origen	Fecha llegada	Estudios de contactos Nº estudiados	Nº infectados
1	H	1	01/03/2019	14/03/2019	No	15/04/2019	18/12/2020	Pulmonar	No cavitada	Negativo	España (progenitores Nigeria)	-	120	5
2	H	46	15/07/2019	04/08/2019	Sí	09/08/2019	15/02/2021	Pulmonar	Cavitada	Positivo	Camerún	1997	5	3
3	H	24	26/02/2020	01/03/2020	No	01/03/2020	04/01/2021	Pulmonar	Cavitada	Positivo	Argelia	2016	28	3
4	H	41	16/06/2020	26/06/2020	No	30/06/2020*	22/01/2021*	Pleural, pulmonar y ósea	No cavitada	Negativo	Senegal	2007	0	0
5	H	56	30/12/2020	31/12/2020	No	31/12/2020	15/12/2021	Pulmonar	No cavitada	Positivo	Congo	2000	0	0
6	H	44	11/02/2021	02/09/2021	No	20/09/2021	29/10/2022	Pulmonar	Cavitada	Positivo	España	-	4	1
7	M	33	02/05/2021	03/05/2021	No	03/05/2021	01/04/2022	Pulmonar	No cavitada	Positivo	Camerún	2005	6	3
8	H	26	30/10/2021	09/12/2021	No	15/01/2022	Continúa	Pulmonar	Cavitada	Positivo	Camerún	2019	14	8
9	H	50	23/03/2022	23/11/2022	No	30/11/2022	Continúa	Pulmonar	Cavitada	Positivo	Camerún	2009	5	3
10	H	33	02/05/2022	09/06/2022	No	09/06/2022	Continúa	Pulmonar	Cavitada	Positivo	Nigeria	2000	3	2

*Primer episodio

**Segundo episodio

la anemia, trombopenia y neurotoxicidad secundarias a linezolid. En las pautas de tratamiento con Bedaquilina la prolongación del QT fue la reacción adversa más frecuente, pero fue leve y no implicó la suspensión del tratamiento.

El estudio molecular de las cepas del brote, junto la información epidemiológica, podría ser compatible con la hipótesis de que pudo haber un evento de transmisión inicial, en que se generaron los cuatro casos de secuencia indistinguible, seguido de una serie de transmisiones secundarias, independientes entre sí, que estarían controladas en los casos que tienen vínculo epidemiológico. Tendríamos dos eslabones perdidos en los casos cuyos aislados son distintos a los de la secuencia de consenso y que no presentan ningún vínculo epidemiológico. Si se estima que el tiempo de generación de un SNP es de 1,3 años, debe de haber otros eslabones perdidos que impiden reconstruir la cadena de transmisión.

La hipótesis del evento se sostendría porque no se conocen más casos del cluster fuera de Bilbao, a pesar del tiempo transcurrido desde el primer caso (4 años), y porque el último caso del

cluster inició síntomas en mayo de 2022, hace un año, el mayor periodo sin casos de la serie.

No obstante, dado el largo periodo de latencia de la enfermedad tuberculosa, aún es pronto para dar por finalizado este brote. La posible aparición de nuevos casos en el futuro permitiría reconstruir esta hipótesis, o formular otras nuevas.

Entretanto se ha de seguir aumentando la sospecha diagnóstica ante casos compatibles con sintomatología tuberculosa en Bilbao, incidiendo tanto en el personal sanitario como en la ciudadanía.

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe_Vigilancia%20TB_%202022.pdf
3. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_vigilancia_epidem/es_def/adjuntos/TB_INFORME-CAPV-2019-2021_cast.pdf

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a redaccion@esmon.es acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.

Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Editoriales

Enfermedades Emergentes suele solicitar las editoriales, pero los autores también pueden proponerlas. El texto deberá tener entre 1.500 y 2.000 palabras y un máximo de 15 referencias, sin tablas ni figuras y como máximo deberán firmarlo 2 autores.

Originales

Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4. El número máximo de Tablas y/o Figuras será de 5.

Originales breves

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

Revisiones

Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

Comunicaciones

Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas.

Casos clínicos

Presentación de casos de interés como patologías emergentes. Ha de contener un máximo de 2.000 palabras y entre 10 y 15 referencias bibliográficas y un máximo de 3 figuras o tablas o fotografías. La extensión del resumen no puede superar las 200 palabras. El número máximo de autores es de 6.

Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Revisiones históricas

Trabajo donde se realiza una reseña con carácter histórico de una enfermedad reemergente, tanto del estudio de los conocimientos hasta su práctica médica a lo largo del tiempo.

Personajes históricos

Incluirán una descripción de los hechos más significativos relacionados con enfermedades infecciosas o de interés para la salud pública de personajes ya desaparecidos. Su extensión será entre 500 y 1.000 palabras, y podrá incluir un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Notas de campo

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

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

Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones o críticas de libros.

Presentación de manuscritos

Los textos se presentarán en formato Word. Las imágenes se enviarán en archivos independientes en formato JPG (sin incrustar en el documento de texto). Las tablas también se enviarán en formato Word.

Primera página debe contener:

- El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
- Nombre y primer apellido de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados denominados: Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

Texto

Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En el caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

Originales

Introducción: Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

Material y métodos: En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

Resultados: Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

Discusión: En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

Agradecimientos: Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

Citas bibliográficas: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

- Artículo estándar: Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al.* The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015;526(7572):207-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26375008/> (Accessed on 10 November 2015).
- Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med*. 1986; 104:118-20.

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

Libros y otras monografías

- Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
- Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
- Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ, Van Rooyen CE/eds. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
- Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

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

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

Aceptación de manuscritos

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

Cesión de derechos de explotación

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

Organizado por

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



Unidad de Investigación
en Tuberculosis de Barcelona

Entidades participantes

C S B Consorci Sanitari
de Barcelona



Agència
de Salut Pública



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



GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC



Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica



* SESP | Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria



Sociedad
Española
de Médicos
de Atención
Primaria

ciberesp

Centro de Investigación Biomédica en red
Epidemiología y Salud Pública



Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya

Entidades patrocinadoras



SANDOZ A Novartis
Division



Otsuka

Otsuka Novel Products GmbH

