

Dia Mundial de la Tuberculosis

**UNITE TO
→ END
TB**

Barcelona, 20 de març de 2019



Programa

10,15-12,00 h

Moderadores:

MESA: ESTUDIOS EN CURSO

Àngels Orcau. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Virginia Pomar. Unitat de Malalties Infeccioses. Servei de Medicina Interna. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Presentaciones:

Infecciones por micobacterias no tuberculosas en España (2019-2021): Estudio clínico-epidemiológico, microbiológico y de patogenicidad

Fernando Alcaide. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Análisis de las características radiológicas mediante resonancia magnética en una cohorte de pacientes con meningitis tuberculosa

Francisco Medina. Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Quirón-Dexeus. Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Estudi PHOTOVOICES en nens

Antoni Soriano. Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

¿Cómo mejorar el diagnóstico de la TB en un área rural de Angola?

Teresa Tórtola. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

12,00-12,30 h

Coffe-break

12,30-14,15 h

Moderadores:

MESA: INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL)

M^a Luiza de Souza. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

José Antonio Martínez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.

Presentacions:

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

Àngels Orcau. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Estudio de las reversiones de una prueba de aliberación de interferón γ (QuantIFERON-TB Gold Plus) para la optimización del estudio de contactos de TB

Miguel Santín. Unitat de Tuberculosis. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Mecanismos que expliquen el mantenimiento de la TB en l'espècie humana

Pere J. Cardona. Unitat de Tuberculosis Experimental. Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.

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

Joan P. Millet. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona.

14,15-14,45 h

Presentació:

CONFERENCIA DE CLAUSURA: LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA TB MDR DE LA OMS

Xavier Casas. Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona.

The 2018 WHO Guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Ernesto Jaramillo. Oficial Médico. Programa Mundial de Tuberculosis. OMS. Ginebra.

MESA I. ESTUDIOS EN CURSO

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Virginia Pomar. *Unitat de Malalties Infeccioses. Servei de Medicina Interna. Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Infecciones por micobacterias no tuberculosas en España (2019-2021): estudio clínico-epidemiológico, microbiológico y de patogenicidad

Fernando Alcaide

Servei de Microbiologia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Departament de Patologia i Terapèutica Experimental. Universitat de Barcelona. Fundació Unitat d'Investigació de Tuberculosi de Barcelona (FUITB). Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la SEIMC.

Correspondencia:

Fernando Alcaide

E-mail: falcaide@bellvitgehospital.cat

Bajo el término de micobacterias no tuberculosas (MNT), también denominadas ambientales u oportunistas, se engloba un grupo heterogéneo de, al menos, 180 especies del género *Mycobacterium* que no están incluidas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* ni *Mycobacterium leprae*. Las MNT son microorganismos muy resistentes que se hallan ampliamente distribuidas en el ambiente y producen, sobre todo, infecciones pulmonares, pero también extrapulmonares, infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos e infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Este gran grupo de micobacterias está experimentando un mayor protagonismo, ya que en los últimos años, se han reportado datos que indicarían un aumento en la prevalencia de MNT en diferentes áreas del mundo. En la actualidad representan más del 50% del total de micobacterias aisladas en gran parte de los laboratorios de Microbiología Clínica, sobre todo en países con una prevalencia baja o media de enfermedad tuberculosa. En España, al tratarse de enfermedades cuya declaración no es obligatoria, la mayoría de datos surgen de estudios puntuales, cuyas principales limitaciones radican en el número de participantes, la definición del significado clínico y el momento en que están hechos. La primera dificultad, ante el aislamiento clínico de MNT, es determinar su significado patógeno, ya que pueden representar infección o mera colonización o contaminación de la muestra. La *American Thoracic Society* (ATS) y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) establecieron unos criterios diagnósticos de infección pulmonar. Sin embargo,

estos criterios no son aplicables a todas las especies ni han sido validados en pacientes inmunodeprimidos.

Dado que el tratamiento y el pronóstico de las infecciones por MNT varían según la especie de que se trate, existe la necesidad clínica de una identificación rápida y precisa de todos los aislamientos micobacterianos según las recomendaciones vigentes. Por otro lado, el desarrollo de nuevos métodos de identificación (sobre todo moleculares), ha llevado a duplicar, en poco tiempo, la cantidad de especies descritas en este género bacteriano. Ello conlleva un cierto desconocimiento sobre la significación clínica de muchas de estas nuevas especies, así como su incidencia, distribución geográfica y sensibilidad a los antimicrobianos.

La identificación convencional de las MNT se ha basado en métodos fenotípicos que son lentos, laboriosos e incapaces de distinguir gran parte de las especies. Actualmente, la identificación se basa en métodos moleculares que son más complejos como la secuenciación de diferentes dianas del DNA, y que proporcionan resultados fiables en 2-3 días, pero son laboriosos y requieren un equipamiento específico y personal técnico especializado y con experiencia. El análisis de los perfiles proteicos obtenidos con la espectrometría de masas mediante el MALDI-TOF MS ha demostrado ser un método eficaz para la identificación de las bacterias convencionales, sin embargo, aunque hay diversos estudios demostrando su potencial para la identificación de las MNT, aún no se ha introducido de forma global en la rutina de los laboratorios de microbiología, ya que

las características específicas de estas bacterias, dificultan su procesamiento e interpretación.

El tratamiento de las infecciones por MNT supone otro reto importante, dado que la actividad de los fármacos antituberculosos no es adecuada frente a la mayor parte de las especies o simplemente son inactivos y los fármacos más activos, como los macrólidos, suelen ser mal tolerados. Cuando se requiere, el tratamiento ha de ser prolongado, y en general, las tasas de curación son bajas y el pronóstico global es malo. Además, no existe un buen método estandarizado de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en la mayoría de las MNT y menos aún en las nuevas especies descritas en los últimos años. A parte de los diversos problemas técnicos con estos microorganismos, existen otras limitaciones importantes como es el establecimiento de una adecuada correlación entre los resultados *in vitro* y el tratamiento y evolución clínica de los pacientes. Al mismo tiempo, el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la resistencia a los antimicrobianos es escaso en las MNT, y por ello apenas se han desarrollado métodos para la detección rápida de la resistencia en estas bacterias.

Por otro lado, se sabe que la capacidad de producir enfermedad de las MNT depende en buena medida de factores del hospedador tales como la integridad del sistema inmune y/o la presencia de cuerpos extraños entre otros. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la formación de biopelículas es un factor relevante en la patogenia de las micobacteriosis y que esta formación es diferente entre las distintas especies de MNT. Estas estructuras serían el foco desde donde las micobacterias alcanzarían los distintos órganos o sistemas humanos y, eventualmente, podrían dar lugar a la aparición del cuadro infeccioso. Además, las bacterias que forman parte de una biopelícula son más resistentes a la acción de los antimicrobianos.

En resumen, si como parece los aislamientos por MNT están aumentando, las dificultades inherentes a su diagnóstico y tratamiento, así como la alta morbi-mortalidad, están convirtiendo a estas infecciones en un problema de salud de especial relevan-

cia. Desde el Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Fundación para la Investigación en Tuberculosis de Barcelona (FUITB) se ha promovido este proyecto de investigación AES mediante una red de centros en todo el estado. La finalidad global del proyecto es: a) conocer la prevalencia y significación de las MNT en España y la aplicabilidad de los criterios ATS/IDSA para el diagnóstico de infección pulmonar; b) identificar de forma precisa y rápida la inmensa mayoría de las especies de MNT mediante los nuevos métodos, incluida la espectrometría de masas; c) Conocer la respuesta al tratamiento y pronóstico según las especies de MNT; d) analizar la sensibilidad a los antimicrobianos de las especies más relevantes en nuestro medio y los mecanismos de resistencia más frecuentes; y e) estudiar la capacidad de formación de biopelículas de estas bacterias que estaría relacionada con su capacidad patógena.

Bibliografía

1. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, *et al.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42:1604-13.
2. Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J, *et al.* Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1091-4. doi: 10.3201/eid2406.172095.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
4. Alcaide F, Amlerová J, Bou G, Ceysens PJ, Coll P, Corcoran D, *et al.* How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2017. pii: S1198-743X(17)30643-2.
5. Esteban J, Garcia Coca M. Mycobacterium biofilms. *Front Microbiol.* 2018;8:2651. doi: 10.3389/fmicb.2017.02651.

Análisis de las características radiológicas mediante resonancia magnética en una cohorte de pacientes con meningitis tuberculosa

Francisco Medina

Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Quirón-Dexeus. Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Francisco Medina

E-mail: pachito1121@gmail.com

La meningitis tuberculosa (MTB) es la forma más grave de tuberculosis extrapulmonar. El espectro clínico es amplio y puede no ser específico, lo que dificulta el diagnóstico temprano, aumentando las complicaciones y mortalidad asociadas. Hemos realizado un estudio retrospectivo donde se analizaron las historias clínicas de pacientes con MTB diagnosticados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, entre los años 2007 y 2018. Se incluyeron los pacientes con MTB confirmada microbiológicamente y los con MTB probable.

Resultados

Revisamos 30 casos de MTB, un 70% fueron hombres, la media de edad fue de $41,8 \pm 25,4$, el 60% eran inmigrantes. Como comorbilidades principales destacaban: enfermedad renal crónica (23%), diabetes *mellitus* (20%), hepatopatía crónica (13%), alcoholismo (10%), inmunosupresión (43%) principalmente VIH (23% del total), pero también enfermedades autoinmunes, inmunosupresión farmacológica por trasplante o enfermedad hemato-oncológica. Al ingreso estaban presentes como síntomas y hallazgos clínicos predominantes: fiebre (100%), cefalea (93,3%), irritabilidad y signos meníngeos (53,3%), vómito (30%), déficit neurológico y compromiso de pares craneales (36,7%). Un 30% presentó convulsiones al ingreso y un 43,3% presentaron al menos una crisis comicial durante la hospitalización. La media de puntuación de la escala de coma Glasgow en los pacientes hospitalizados fue de 12. El cultivo del LCR fue positivo en el 38% de los casos. La afectación leptomeníngea y el infarto cerebral fueron los hallazgos más frecuentes en resonancia magnética con 68% y 46% respectivamente, seguidos de tuberculoma, hidrocefalia, cerebritis focal, neuritis y ventriculitis. Un 26,7% requirió derivación ventriculoperitoneal. En el análisis univariado, la presencia de enfermedad renal crónica mostró una asociación significativa con la ausencia de alteraciones en la RM cerebral. La mortalidad global fue del 23%, siendo el 16% directamente

atribuible a la MTB. Un 48% presentaron déficits neurológicos atribuibles a la MTB a un año post-tratamiento. La presencia en la RMN de leptomeningitis e infarto cerebral fueron predictores de mal pronóstico, definido como el evento compuesto de mortalidad por cualquier causa y secuelas. Sin embargo, en el análisis multivariado se perdió la significación, probablemente debido a una falta de potencia estadística (Tabla 1).

Tabla 1.

	Buen pronóstico (n=14)	Mal pronóstico (n=14)	p	Multi-variante	OR (IC95%)
Leptomeningitis	6 (42,9%)	13 (92,9%)	0,013	0,069	9,5 (0,84-106,4)
Ventriculitis	0	2 (14,3%)	0,48		
Hidrocefalia	1 (7,1%)	6 (42,9%)	0,077		
Infarto cerebral	3 (21,4%)	10 (71,4%)	0,021	0,15	4,7 (0,7-31,5)
Neuritis	1 (7,1%)	2 (14,3%)	1		
Paquimeningitis	1 (7,1%)	1 (7,1%)	1		
Tuberculoma	4 (28,6%)	7 (50%)	0,44		
Cerebritis focal	0	4 (28,6%)	0,098		
Encefalopatía TB	0	1 (7,1%)	1		

Conclusiones

En nuestra serie de pacientes con MTB se confirma la elevada mortalidad y secuelas de esta patología. Las técnicas de imagen muestran un elevado porcentaje de alteraciones, siendo las más frecuentes la afectación leptomeníngea y los infartos cerebrales. En nuestro estudio ambos se asociaron a mal pronóstico. Inesperadamente, los pacientes con enfermedad renal crónica mostraron una menor incidencia de hallazgos en la RM. El diagnóstico y tratamiento precoz siguen siendo cruciales en la MTB. La RM puede ayudar a estratificar a los pacientes según el riesgo de muerte o complicaciones neurológicas asociadas.

Estudi PHOTOVOICES en nens

Antoni Soriano-Arandes¹, Silvia Brugueras^{2,3}, Núria Forcada⁴, Anna Fàbregas¹, Joan Pau Millet^{2,3,4}, Àngels Orcau^{2,3}, Genevieve Armstrong⁵, Jordi Gómez i Prat⁶, Antoni Noguera-Julian⁷, Núria López⁸, Tomàs Pérez-Porcuna⁹, Elisenda Moliner¹⁰, Andrea Martin-Nalda¹, Maria Espiau¹, Joan Caylà^{10,11}

¹Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ²Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), Barcelona. ³Consortio de Investigació Biomèdica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona. ⁴Serveis Clínics, Centre Integrat a la xarxa sociosanitària de CatSalut, Barcelona. ⁵TB Prevention and Control Program at Toronto Public Health, Toronto, Canadà. ⁶Unitat de Salut Internacional Drassanes-Vall d'Hebron, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁷Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. ⁸Hospital Universitari del Mar, Barcelona. ⁹Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. ¹⁰Hospital Universitari Sant Pau, Barcelona. ¹¹Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi (FUITB), Barcelona.

Correspondència:

Antoni Soriano

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Resum

Antecedents: Photovoices és un mètode d'investigació participativa que utilitza els dibuixos o les fotografies realitzades pels pacients per conèixer les seves vivències. L'expressió de les vivències dels pacients pediàtrics amb tuberculosi (TB) a través de dibuixos o fotografies ajuda a conèixer millor la percepció que tenen aquests nens de la malaltia i permet crear consciència sobre la TB a la comunitat, professionals sanitaris i familiars dels casos. L'objectiu principal del projecte Pediàtric TB Photovoices és que els pacients pediàtrics amb TB documentin i comparteixin la seva experiència de viure amb TB a través de fotografies i dibuixos.

Mètodes: projecte coordinat per l'Hospital Vall d'Hebron. S'oferirà la participació als pacients pediàtrics diagnosticats en hospitals de Catalunya. Es reclutaran 25-50 participants que representin les característiques sociodemogràfiques dels pacients pediàtrics amb TB (pacients d'ambdós sexes, immigrants i nascuts a Espanya i de diferents edats). Els criteris d'inclusió seran tenir entre 0 i 17 anys, ser pacient amb TB activa que rep tractament durant almenys 2 mesos per a la TB en els 6 centres sanitaris participants, i tenir el consentiment informat dels responsables legals.

Resultats esperables: Aquest projecte permetrà conèixer la percepció de la TB en aquests nens, així com les seves experiències, i també ajudarà a crear consciència sobre la TB en els sanitaris, la comunitat, altres pacients i familiars de casos.

Projecte Photovoices Pediàtric Barcelona

Els nens i nenes transfereixen el seu món interior, els seus requeriments i emocions a través dels seus dibuixos. Les imatges,

doncs, són importants perquè reflecteixen els seus sentiments i pensaments. En definitiva, dibuixar imatges permet als nens i nenes expressar-se a la resta de persones del seu voltant¹. Experiències prèvies, la cultura, l'educació, l'entorn social, les expectatives i altres possibilitats són factors que afecten les percepcions de les persones. Un dels factors més importants que afecta la percepció són els paradigmes¹. Els paradigmes constitueixen un petit model de la realitat de les persones com si es tractés d'un mapa al cervell, són un producte de l'aprenentatge i estan modelats per les experiències. En néixer, el món no té significat i el mapa mental d'un individu està buit. Amb el temps, variables com la cultura i l'entorn educatiu en què viu un nen, i en particular els pares, constitueixen les línies bàsiques d'aquest món de significats que es van adquirint¹.

S'han publicat estudis que analitzen el dibuix com a eina utilitzada pels nens per descriure diferents situacions en malalties infeccioses. Un exemple és l'estudi publicat sobre la Oncocercosi, parasitosis endèmica de diferents àrees de l'Àfrica Subsahariana que condueix a la ceguesa en la seva etapa final, en què molts nens condueixen als adults cecs a moure a través de la seva comunitat². Es va demanar a nens de 6 a 16 anys que dibuixessin les seves percepcions de l'oncocercosi, així com del tractament amb ivermectina en les seves comunitats. Es van generar un total de 50 dibuixos, i una de les conclusions de l'estudi és recomanar que en un futur s'incorporin els dibuixos infantils com una de les intervencions a desenvolupar en l'àmbit d'educació per a la salut de la comunitat². Un altre bon exemple és un estudi realitzat sobre la percepció, a través del dibuix, que tenien els nens de la malaltia de Chagas, malaltia parasitària tropical que afecta uns 10

milions de persones, principalment a les Amèriques, i transmesa principalment per insectes triatomins³. Es van recol·lectar 261 dibuixos de nens de 6 a 12 anys de quatre llocs diferents, i es va determinar que els nens estaven molt familiaritzats amb els vectors, i coneixien molt bé aspectes de la seva biologia i ecologia, i en particular dels seus hàbits d'alimentació³. Es va concloure que aquests resultats tenien implicacions importants per al disseny específic de futurs materials educatius per a la promoció de la inclusió de nens a la sensibilització sobre la malaltia de Chagas³. Finalment, un altre estudi va usar el dibuix com a eina per investigar el coneixement dels nens en edat escolar sobre els paràsits intestinals, i avaluar el coneixement de les mesures de prevenció després d'una capacitatció específica en el tema⁴. Els nens van millorar els seus coneixements sobre els paràsits intestinals després de la formació i aquest resultat es va reflectir en els dibuixos realitzats⁴. Segons els autors de l'estudi, els resultats poden tenir implicacions importants per al disseny específic de futurs materials i campanyes educatives. La comprensió de les percepcions ajuda a proporcionar justificacions i coneixements per aconseguir canvis en els hàbits poc saludables, i constitueix la base per a la transformació de moltes pràctiques de risc⁴.

En relació a la metodologia "Photovoice", l'evidència publicada sobre l'ús de Photovoice en salut pública i altres camps relacionats amb la salut suggereix que aquesta metodologia contribueix a una millor comprensió de les experiències dels individus i les comunitats amb un èmfasi en la perspectiva de les necessitats i fortaleces individuals i de la comunitat⁵. Els projectes de Photovoice poden proporcionar una manera efectiva perquè les persones mostrin, de primera mà, les seves fortaleces i necessitats percebudes, promoguin el diàleg crític i el coneixement sobre les preocupacions de la seva comunitat, i generin canvis en arribar als polítics o persones encarregades de formular polítiques a través d'imatges i històries de la vida diària⁵. Al 2005, el Centre de Rehabilitació Psiquiàtrica de la Universitat de Boston va començar a utilitzar Photovoice en un programa d'educació per a la recuperació titulat "Picturing my Health". Això va produir respostes molt favorables dels participants, ja que va demostrar ser una intervenció poderosa per reduir l'estigma. Els participants van informar sentir-se més forts i més preparats per abordar l'estigma en les seves vides.

Els projectes de Photovoice també poden produir diversos tipus de dades, des de transcripcions de discussions i entrevistes fins a imatges fotogràfiques.

Nens malalts, com pot ser el cas de la tuberculosi (TB), han de canviar els seus hàbits diaris i ser sotmesos a diferents proves diagnòstiques i tractament que poden condicionar una resposta de por, ansietat, o incomprensió. També poden tornar a un estat anterior al seu nivell de desenvolupament actual¹. En alguns estudis realitzats en nens hospitalitzats amb problemes de salut crònics, després d'una avaluació dels dibuixos dels nens, es van trobar signes de depressió (57,1%) i nivells més baixos d'autoestima (53,8%)¹.

El nostre grup ja té experiència en aquesta metodologia, així en col·laboració amb el programa TB de Toronto vam publicar 50 fotografies realitzades per pacients adults amb TB, apreciament preocupacions per l'aïllament i l'estigma que genera aquesta malaltia, però també sensacions agradables relacionades amb la finalització del tractament i la curació (Fundació UITB, 2017).

Es desconeix actualment el grau d'ansietat o preocupació que experimenta un nen o un adolescent diagnosticat de TB. Des del moment del diagnòstic i durant tot el període de seguiment, que es pot allargar fins a dos anys després de finalitzar el tractament, es determinen característiques clíniques en tots ells, però no és possible mesurar el seu estat emocional. És per tot això que es necessiten desenvolupar noves estratègies d'abordatge per entendre aquestes situacions en els nens i adolescents diagnosticats de TB.

Bibliografia

1. Çakirer Çalbayram N, Altundag S, Aydin B. Investigating Children's Perception of Nurses Through Their Drawings. *Clinical Nursing Research*. 2017;27(8):984-1001.
2. Amuyunzu-Nyamongo M, Longang Tchounkeu YF, Akumu Oyugi R, et al. Drawing and interpreting data: Children's impressions of onchocerciasis and community directed treatment with ivermectin (CDTI) in four onchocerciasis endemic countries in Africa. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*. 2011;6(2):5918.
3. Yevstigneyeva V, Camara-Mejia J, Dumonteil E. Analysis of Children's Perception of Triatomine Vectors of Chagas Disease through Drawings: Opportunities for Targeted Health Education. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3217.
4. Rivero MR, Salas MM, Valente R, et al. Prevention of intestinal parasites in a tri-border area of Latin America: Children perceptions and an integral health education strategy. *Zoonoses Public Health*. 2017;1-11.
5. Catalani C, Minkler, M. Photovoice: A review of the literature in health and public health. *Health Education & Behaviour*. 2010;37(3):424-51.

¿Cómo mejorar el diagnóstico de la TB en un área rural de Angola?

M^a Teresa Tórtola Fernández

Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Teresa Tórtola

E-mail: ttortola@vhebron.net

El diagnóstico rápido de la tuberculosis es crucial para iniciar el tratamiento lo más pronto posible y así evitar la transmisión de los bacilos tuberculosos a las personas que están en contacto con el paciente enfermo. Debido a ello el acceso al diagnóstico rápido de la tuberculosis debería realizarse en cualquier lugar del mundo. La necesidad de disponer en el momento actual de un diagnóstico rápido es quizá el aspecto más importante para el control de la enfermedad tuberculosa.

En un país desarrollado el retraso diagnóstico vendría dado por el retraso del paciente a la visita médica o por la baja sospecha de la enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en un país con pocos recursos sanitarios además de los motivos mencionados anteriormente en el retraso diagnóstico se añadiría la falta de medios para poder realizar dicho diagnóstico y la dificultad de llegar a los recursos diagnósticos. Además, con gran frecuencia en los países en vías de desarrollo hay un elevado porcentaje de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) que si no se diagnostican rápidamente supone la infección y posterior desarrollo de la enfermedad con bacilos multirresistentes. Por lo que si el diagnóstico precoz es importante en el diagnóstico de la tuberculosis este diagnóstico rápido es primordial para combatir la TB-MDR.

Ante una sospecha clínica de tuberculosis la confirmación viene dada por el diagnóstico microbiológico. El examen microscópico directo de las muestras clínicas, mediante técnicas específicas de tinción (baciloscopia) sigue siendo el método más rápido, barato y accesible para diagnosticar los casos bacilíferos, si bien su sensibilidad comparada con el cultivo es baja. El cultivo de *M. tuberculosis* tiene el inconveniente de que es lento sobre todo si se realiza en medio sólido (Lowenstein-Jensen). La utilización de medios líquidos ha mejorado la rapidez en el aislamiento de las micobacterias lo que hace que se haya extendido su utilización en los laboratorios de micobacterias. Además, el cultivo en medio líquido tiene la ventaja de que se puede realizar el antibiograma

a los fármacos de primera y segunda línea frente a *M. tuberculosis* disminuyendo el tiempo para la obtención de resultados.

La identificación cuando se realiza por métodos fenotípicos es lenta y a veces compleja. Con las técnicas de identificación genética, se ha conseguido una mayor rapidez en el diagnóstico de la tuberculosis. Ello ha hecho que en las últimas décadas se hayan desarrollado nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular. La técnica ideal sería una técnica sensible, rápida, económica y que no necesitase medios técnicos complejos ya que la mayoría de casos se dan en países poco desarrollados y con recursos económicos limitados.

Para mejorar el acceso al diagnóstico y las pruebas rápidas de sensibilidad a los medicamentos frente a la tuberculosis, habrá que fortalecer y ampliar una red de servicios diagnósticos de calidad garantizada que use las pruebas de la tuberculosis recomendadas por la OMS.

Según la OMS la red de laboratorios para el diagnóstico de la tuberculosis se dividirían en tres niveles (periférico, intermedio y central) y cada nivel realizaría unas pruebas determinadas¹. Teniendo en cuenta los requisitos de las diversas tecnologías de diagnóstico en cuanto a infraestructura y bioseguridad, en los servicios de atención de salud periféricos sólo podrán ofrecerse ciertas pruebas, microscopia y Xpert MTB /RIF.

La técnica Xpert MTB/RIF es una prueba rápida que puede detectar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina en menos de dos horas. El diagnóstico de la tuberculosis y de la TB-MDR requiere ampliar el acceso a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos frente a la tuberculosis así como al tratamiento de los pacientes diagnosticados de tuberculosis y de TB-MDR.

Realizamos un estudio durante los años 2014 y 2015 en el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP), dicho Hospital es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en Cuba, un área rural de la provincia de Benguela, Angola².

Los objetivos de nuestro estudio fueron determinar la proporción de resistencia farmacológica a la tuberculosis en los aislamientos de pacientes con tuberculosis pulmonar y describir los mecanismos moleculares de la resistencia farmacológica obtenida en estos aislamientos.

Se encontraron altas tasas de prevalencia de TB-MDR entre pacientes en tratamiento (71,1%) y personas con nuevos casos (8,0%) en Angola. Sería conveniente un estudio de sensibilidad de la tuberculosis a los fármacos a nivel nacional para determinar la prevalencia real de la TB-MDR en Angola.

Bibliografía

1. Implementación de la estrategia fin de la TB: Aspectos esenciales. https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf?ua=1.
2. Rando-Segura A, Aznar ML, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, *et al.* Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in a Rural Setting, Angola. *Emerg Infect Dis.* 2018 Mar;24(3):569-72.

MESA II. INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL)

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

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

À. Orcau¹, I. Parrón², I. Barrabeig³, M. Sabaté⁴, M. Alsedà⁵, L. Clotet⁶, G. Ferrús⁷, M. Ros¹, N. Follia⁴, P. Plans⁸,
D. Toledo⁹, JP. Millet¹, M. Jané⁸, JA. Caylà¹⁰, P. Godoy⁵

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

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

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que en 2016 afectó a 10,4 millones de personas y ocasionó 1,7 millones de muertos. Se estima que un 25% de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (ITL) y que el 5% de ellos desarrollarán TB en los dos primeros años después de la infección y otro 5% en algún momento de su vida¹. Uno de los Objetivos del Desarrollo adoptados por las Naciones Unidas en el año 2017 es la eliminación mundial de la TB para a el año 2050².

La adopción de este objetivo ha comportado un renovado interés en los factores de riesgo de la ITL¹, en la TB y en el conocimiento de la efectividad del tratamiento de la ITL³ (TITL). Conseguir el cumplimiento del tratamiento de la ITL es un factor decisivo para reducir la endemia tuberculosa y prevenir futuros casos de TB, y, a su vez, acelerar el declive de la TB y conseguir su eliminación³.

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

contactos recientemente infectados, el riesgo de presentar TB es máximo en los primeros años. Este riesgo en los estudios clásicos se situaba entre el 3-5%. Estudios más recientes señalan que el riesgo puede ser variable según diversas características de los casos índices y de los contactos. Diversos estudios realizados en países con baja incidencia de TB han situado el riesgo de TB a los 5 años entre cohortes de contactos, entre el 9,5% y el 14,5%^{4,5}. Asimismo, la incidencia de TB entre los contactos de casos de TBP es muy superior a la de la población general, observándose incidencias de 355/100.000 personas-año de seguimiento en personas no tratadas de ITL⁶.

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

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

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

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

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

Objetivos

Objetivo general

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

Objetivos específicos

En relación a la incidencia de TB entre en los contactos

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

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

En relación a la ITL en los contactos

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

Diseño y métodos

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

Población y muestra

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

Criterios de inclusión

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

Variabes independientes del caso índice y de los contactos
Del caso índice se recogerán variables sociodemográficas, clínicas, bacteriológicas, factores de riesgo e inicio de tratamiento. De los contactos, variables sociodemográficas, de relación con el caso índice, resultado del cribaje, comorbilidades, y tratamiento de la ITL.

Variabes dependientes

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

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

Recogida de información

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

Procedimientos

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

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

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

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

Tamaño de la muestra

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

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

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

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

Análisis de datos

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

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

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

Informe de la comisión de ética

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

Limitaciones del estudio

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

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

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

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

Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era. *Int J Infect Dis [Internet]. International Society for Infectious Diseases.* 2015;32:152–5.
3. Reid A, Grant AD, White RG, Dye C, Vynnycky E, Fielding K, et al. Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(1):5–9.
4. Sloot R, Van Der Loeff MFS, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044–52.
5. Trauer JM, Moyo N, Tay E-L, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection. *Chest.* 2016;149(2):516–25.
6. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, Cobelens F, van den Hof S. Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1420–8.

Estudio de las reversiones de una prueba de aliberación de interferón γ (QuanFERON-TB Gold Plus) para la optimización del estudio de contactos de TB

Miguel Santín

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

Correspondencia:

Miguel Santín

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

El tratamiento de la ITBL se considera un elemento esencial para el control de la TB en los países de baja incidencia (<100 casos/100.000), en los que la reactivación endógena de una infección remota constituye la principal fuente de los nuevos casos de TB¹. La infección de reciente adquisición supone un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa en los años subsiguientes; de ahí la importancia del examen de los expuestos a pacientes con TB pulmonar para la detección nuevas infecciones. En la práctica clínica, el hallazgo de una prueba de la tuberculina (PT) o una prueba de liberación de interferón (IFN)- γ (IGRA) positivos en un contacto de riesgo amerita un tratamiento preventivo, asumiendo que se trata de una infección reciente. Sin embargo, la incapacidad de ambas pruebas para establecer la antigüedad de la infección e identificar a aquellos con riesgo de desarrollar TB activa obliga a

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

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

teniendo un mayor riesgo en el primer año, mientras que un 90% serían portadores de la infección en forma latente sin enfermar. Sin embargo, este modelo se considera una simplificación de un espectro continuo de la infección. Dependiendo de factores inmunológicos, genéticos y de linaje de la cepa infectante, la infección podría ser eliminada; podría persistir de forma latente; podría tener cierto grado de actividad clínicamente silente y alto riesgo de progresar, o podría progresar a enfermedad clínicamente manifiesta⁴. Mientras no se disponga de biomarcadores que permitan identificar aquellas personas con alto riesgo de enfermar y no dispongamos de tratamientos más cortos y eficaces, es preciso optimizar el uso de las herramientas disponibles para tomar decisiones sobre el tratamiento preventivo.

En esta línea, hemos publicado los resultados de dos estudios que muestran la utilidad de QFT-GIT para seleccionar mejor los contactos que requieren tratamiento preventivo^{5,6}. En el primero de ellos⁵, la implementación de QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) para el cribado de contactos de TB vacunados con BCG permitió reducir el número de tratamientos preventivos de 62% a 48%, sin incrementar el riesgo de TB subsiguiente. Posteriormente, en un ensayo clínico (estudio OPTIMIST)⁶, el uso de QFT-GIT como prueba confirmatoria de la PT redujo el diagnóstico y tratamiento preventivo un 23%. Tras dos años de seguimiento, no hubo diferencias en el desarrollo de TB.

En un intento de mejorar la utilización de QFT (actualmente QFT-Plus), nos planteamos si la obtención de resultados más consistentes mediante su repetición podría reducir aún más el número de contactos tratados sin aumentar el riesgo de enfermedad futura. Se ha visto que determinaciones seriadas de los IGRA dan lugar a conversiones y reversiones (de positivo a negativo) en un número significativo de casos. Ante la falta de un "gold standard" para el diagnóstico de infección tuberculosa, tales conversiones/reversiones reciben diferentes interpretaciones. Algunas de las reversiones podrían obedecer a verdaderas erradicaciones de la infección, como sugieren casos de negativización de la prueba tras una positivización inicial^{7,8}. Andrews *et al.*, en sendos estudios llevados a cabo en Sudáfrica con niños⁹ y adolescentes¹⁰, con conversión inicial de QFT-GIT, la repetición de la prueba entre 6-24 meses más tarde mostró un 58% de reversiones en niños, y un 23,7% en adolescentes. Pai *et al.*¹¹ en un estudio en contactos en la India, la repetición de los QFT-GIT positivos a los 12 meses mostró un 6,7% de reversiones. En una revisión sistemática que incluyó 26 estudios, mayoritariamente con QFT-GIT, se observó que la repetición de la prueba en el transcurso de las siguientes 4 semanas, daba lugar a reversiones en un 57% de las pruebas con resultados iniciales cercanos al punto de corte de positividad (0,35-1,49 UI/ml); alrededor de un 30% en los casos con valores

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

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

Bibliografía

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

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

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

Pere-Joan Cardona¹, Clara Prats²

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

Correspondència:

Pere J. Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

Recentment s'ha pogut establir que l'aparició del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MtbC) com a patògen humà va esdevenir fa 73.000 anys. Aquest descobriment, basat en l'anàlisi de l'acumulació d'errors en la transcripció del genoma de MtbC¹, és ben lluny del coneixement clàssic que el vinculava a una evolució del *M. bovis*, i amb l'inici de la domesticació del bestiar, sobre l'any 13.000 A.C., l'anomenada Revolució Neolítica. Els autors, a més a més, situen l'aparició dels llinatges "antics" i "moderns" als anys 70.000 i 46.000 a.c. respectivament. De nou, ben lluny de la Revolució Neolítica.

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

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

zona d'Etiòpia, envoltada per deserts, que basa la seva subsistència en la caça de petits animals marins que van escassejant com a conseqüència de la disminució dràstica del nivell del mar Roig, l'increment de la salinitat i la mort del plàncton marí². La davallada del mar Roig facilita la recerca de noves oportunitats cap a la península aràbiga, i posteriorment cap a la península indostànica, fins arribar a Oceania (vers el 50.000 a.c.), territoris que formaven un contínuum físic com a conseqüència de la davallada del nivell del mar. Les últimes estimacions poblacionals apunten que a l'any 50.000 a.c. a tot el continent africà el nombre d'humans podia estar al voltant del milió d'individus, mentre que a la península indostànica el nombre d'humans no superava els 10.000 individus. En aquella època la societat s'organitzava en forma de tribus nòmades de 50 persones, vinculades amb una certa interrelació a través de vincles de col·laboració i de matrimoni, però essencialment aïllades donada la necessitat d'explotar grans espais de cara a poder subsistir.

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

La salut dels nostres ancestres era molt bona, amb necessitats "laborals" limitades (unes 2 hores diàries) i una dieta molt variada. Era una població marcada per la baixa natalitat, com a conseqüència de l'alt cost que significava nodrir als nadons, estimant-se que cada dona tenia un fill cada 5 anys. Tan sols un 57% d'aquells nens arribaven als 15 anys, si bé a partir d'aquesta edat el percentatge de població que superava els 45 anys era superior al 60%. Això fa que l'esperança de vida fos de 33 anys. Aquesta qualitat de vida fou desbaratada amb la Revolució Neolítica, on el sedentarisme, la dieta poc diversa i la conflictivitat social van fer davallar l'esperança de vida fins als 26,5 anys. Ara bé, l'increment en la natalitat va permetre l'explosió demogràfica, si bé la qualitat de vida no es va començar a recuperar fins al segle XIX en algunes societats³.

En aquest context, l'explicació més versemblant és que el manteniment del MtbC es deu a la seva capacitat per mantenir la infecció latent de manera perllongada, per poder mantenir la infecció transgeneracionalment¹.

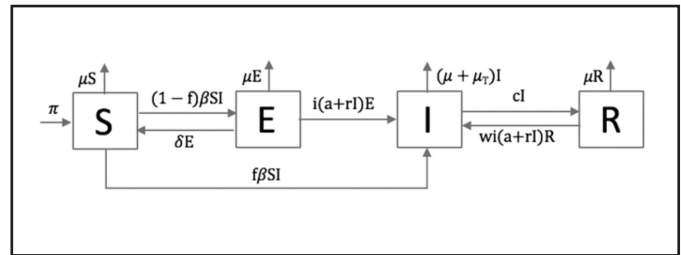
Els avantatges competitius dels llinatges "antic" i "modern" de MtbC

L'estudi de les qualitats patogèniques d'ambdós llinatges de MtbC revelen que el llinatge antic té una major capacitat de generar una resposta pro-inflamatòria, i per tant de progressar més ràpidament cap a malaltia. Per un altre costat, en tenir un volum major es generarien unes gotes d'aerosol més grans i, per tant, tindrien menys capacitat per arribar a l'alvèol pulmonar; és a dir, serien menys infectives⁴.

Mecanismes pel manteniment de MtbC entre els humans

Per valorar quins mecanismes van ajudar al MtbC a establir-se entre els humans, hem construït un model epidemiològic de transmissió del MtbC (Figura 1), que està basat en models previs⁵. Es tracta d'un model en compartiments, de tipus SEIR, on els paràmetres s'han calibrat d'acord amb les característiques dels dos llinatges (antic i modern) i dels diversos tipus de poblacions (caçadors-recol·lectors vs agricultors). Hem inclòs conceptes com el major risc a tornar a desenvolupar malaltia en aquells que prèviament l'han patit, la pèrdua de la immunitat en el temps i la perspectiva de gènere, amb la hipòtesi que la tolerància a la infecció redueix la incidència de TB en les dones. Hem reproduït les diferències entre els llinatges antic i modern, per poder explicar l'èxit del darrer en l'actual pandèmia.

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



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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

Joan-Pau Millet

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

Correspondencia:

Joan-Pau Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat; juampablomillet@aspb.cat

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

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

actividades de colaboración entre pacientes TB/VIH, el manejo de las comorbilidades y la vacunación contra la TB¹.

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

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

vez a la semana para el TITL en pacientes infectados con alto riesgo de evolución a TB, fue tan efectiva como la pauta de 9 meses con INH (9H) (7/3986 vs 15/3745, incidencia acumulada de 0,19 vs 0,43 en los grupos 3HP y 9H, respectivamente) y presentó una mayor adherencia (69% vs 82,1%)². Respecto a la seguridad, el 4,9% discontinuó el tratamiento debido a algún efecto adverso en la rama 3HP frente al 3,7% en la rama 9H. Las reacciones sistémicas debidas al tratamiento fueron más frecuentes en la rama 3HP (3,5% vs 0,4%) y la mayoría fueron por el síndrome flu-like debido a la RPT³.

Respecto a colectivos vulnerables, el estudio PREVENT TB demostró que en pacientes VIH con una media de CD4 de 500 cel/microl, la pauta 3HP fue no sólo tan efectiva y segura para el TITL como la 9H sino además mejor tolerada⁴. Por otro lado, en población pediátrica de 2 a 17 años, la pauta 3HP demostró ser tan segura ((3/539 (0,6%) en la rama 3HP tuvieron un efecto adverso grado 3 frente a 1/493 (0,2%) en la rama 9H)) y tan efectiva como la de 9H ((3/434 (0,74%) en la rama 9H desarrolló TB vs 0/471 (0%) en la rama 3HP)). Los niños en la rama 3HP, además, completaron más el TITL (88,1% vs 90,9%, $p=0,003$)⁵. Respecto a los costes de la pauta 3HP, ha demostrado ser más coste-efectiva que otros regímenes como el de 9H, sobretodo si disminuyen los costes de RPT^{6,7}.

La pauta 3HP propuesta en el PREVENT TB Study, tenía la limitación que las 12 dosis debían de ser administradas en régimen de TDO lo que la hacía poco operativa para ser implementada a nivel de programa de prevención y control de la TB. Hacía falta un estudio que comparara la adherencia de la pauta 3HP administrada en TDO frente a un tratamiento autoadministrado (AUTO). De ahí nació la idea del Estudio 33 (o i-ADHERE Study) del TBTC, estudio propuesto desde el Site 31 de Barcelona. Éste estudio de adherencia incluyó personas con indicación de TITL tratados con 3HP que se aleatorizaron en tres ramas según la forma de administración: TDO vs AUTO vs AUTO con mensajes de texto en el móvil (AUTO-SMS). El cumplimiento fue del 87,2% para los de la rama TDO, 74% para la rama AUTO y 76,4% para los aleatorizados en la rama AUTO-SMS. El subanálisis para los participantes de Estados Unidos (EEUU) observó un cumplimiento del 85,4% (IC 80,4%-89,4%) frente al 77,9% (IC 72,7%-82,6%) en la rama AUTO, demostrando que la adherencia era similar (no inferior) entre los casos de EEUU. La seguridad fue similar entre los grupos y la rama AUTO-SMS no demostró mejorar la adherencia⁸.

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

comparado con el régimen 9H. Los resultados de este ensayo clínico multicéntrico de fase III fueron presentados en el CROI del 2018 e incluyeron a más de 3000 pacientes de 45 centros en 10 países diferentes con alta carga de TB. El objetivo primario fue comparar la incidencia de evolución a TB, muerte por TB o muerte por causa desconocida. La pauta 1HP demostró ser no inferior en efectividad respecto a 9H (34 pacientes en la rama 1HP vs 35 en la rama 9H, incidencia de 0,69/100 vs 0,72/100 personas-año de seguimiento, respectivamente), tener menos efectos adversos y tener mejor adherencia⁹.

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

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

Bibliografía

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

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

CONFERENCIA DE CLAUSURA: LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA TB MDR DE LA OMS

Presentación: **Xavier Casas.** *Direcció Mèdica. Serveis Clínics, S.A.U. Barcelona.*

The 2018 WHO Guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Ernesto Jaramillo

World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Correspondencia:

Ernesto Jaramillo

E-mail: jaramilloe@who.int

In 2017, it was estimated that the global incidence of tuberculosis (TB) was 133 cases per 100,000 population, with most cases occurring in Asia (62%) and Africa (25%)¹. TB is the tenth leading cause of death worldwide and, since 2012, the top killer among the infectious conditions, topping HIV (the total mortality was estimated to 1.6 million in 2017 when including people living with HIV who die of TB)¹. An estimated 558,000 new multidrug resistant/rifampicin resistant TB (MDR/RR-TB) cases emerged in 2017 and MDR/RR-TB was responsible for an estimated 230,000 deaths in the same year¹.

In order to help countries organize their response to the challenge of TB, including MDR/RR-TB, WHO has the mandate to produce guidance for the prevention, diagnosis, treatment and care of TB through a process that is scientifically rigorous and independent of financial and intellectual conflicting interests, in accordance with the requirements of the WHO Guideline Review Committee (GRC), using GRADE methodology ((Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) adopted by WHO to summarize evidence and to formulate the recommendations². The latest evidence-based guidance for the treatment of MDR/RR-TB was published by WHO in December 2018 based on GRADE assessment of recently completed Phase III trials of delamanid and the shorter MDR-TB regimen; individual patient database (IPD) of over 13,100 records from patients treated with longer MDR-TB regimens in 40 countries; and another IPD

with over 2,600 records from patients treated with the 9-12 month shorter MDR-TB regimens from 15 countries, and pharmacokine-

Table 1. Medicines to be consider in the design of the WHO recommended oral longer regimen for treatment of MDR/RR-TB.

Group	Medicines	
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin OR Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid	Lfx Mfx Bdq Lzd
Group B: Include one or both medicines	Clofazimine Cycloserine OR Terizidone	Cfz Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem_ cilastatin OR Meropenem Amikacin (OR Streptomycin) Ethionamide OR Prothionamide p-aminosalicylic acid	E Dlm Z lpm-Cln Mpm Am (S) Eto Pto PAS

tic and safety data from trials of bedaquiline and delamanid in patients under 18 years of age³.

WHO recommends two different treatment regimens, with patient eligibility determined by certain criteria and informed consent following proper counselling; a fully oral longer regimen to be composed according to criteria described in Table 1, and a standardised shorter 9-12 months regimen. Of note, WHO is not recommending Injectable agents any longer among the priority medicines when designing longer MDR-TB regimens; kanamycin and capreomycin are not recommended any more; thus, oral regimens should become the preferred option for most patients³.

Since these data was reviewed to produce the updated guidelines WHO was informed by different data contributors (e.g.

South African Department of Health, the UNION, Government of India) that substantial new data will be shared with WHO around quarter 2 2019. Thus, it is anticipated that towards end of 2019 there will be further update of MDR/RR-TB treatment guidelines.

References

1. World Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization. Geneve, Switzerland.
2. WHO handbook for guideline development – 2nd ed. World Health Organization. Geneve, Switzerland.
3. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Pre-final text]. World Health Organization. Geneve, Switzerland.