

Sesiones Bibliográficas en Enfermedades Infecciosas.

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche.

The Lancet Microbe.

1. Performance of a stool-based quantitative PCR assay for the diagnosis of tuberculosis in adolescents and adults: a multinational, prospective diagnostic accuracy study.

La tuberculosis pulmonar se puede diagnosticar mediante técnicas moleculares y cultivo en muestras de esputo. Sin embargo, muchas personas no presentan expectoración y podría resultar útil presentar evidencia sobre el uso de técnicas moleculares en el diagnóstico de tuberculosis en heces, muestra que puede ser más accesible.

Para ello, se diseñó un estudio prospectivo para valorar la precisión diagnóstica de una nueva PCR cuantitativa o qPCR, comparándola con la técnica Xpert-MTB/RIF Ultra en muestras de heces y esputo en personas adultas y adolescentes (≥ 10 años). Se incluyeron pacientes de tres países de África entre septiembre de 2020 y febrero de 2023 con tuberculosis y se utilizó un grupo control con personas sanas.

En la cohorte se incluyeron 268 participantes con tuberculosis confirmada (casos), de los cuales 147 (55%) vivían con VIH y 140 participantes (controles) sin tuberculosis. La sensibilidad de la qPCR en heces fue del 93·7% (IC del 95%: 87·4–97·4) en comparación con los participantes con crecimiento detectable de *M.tuberculosis* en cultivo, y 88·1% (81·3–93·0) en comparación con el esputo Xpert Ultra. La qPCR en heces tuvo una sensibilidad equivalente a la del esputo Xpert Ultra (94·8%, 89·1–98·1) en comparación con el cultivo. La sensibilidad de la qPCR en heces fue mayor que el estándar actual para el diagnóstico de tuberculosis en heces, Xpert Ultra (80·4%, 73·4–86·2 vs 73·5%, 66·0–80·1; $p=0\cdot025$).

La qPCR tuvo un rendimiento superior al Xpert-MTB/RIF Ultra en heces y confirmó la tuberculosis en 27 (17%) participantes adicionales con tuberculosis que no fueron identificados por Xpert-MTB/RIF Ultra en esputo y 29 (21%) no identificados por el cultivo de esputo. La sensibilidad de la qPCR en heces (93·7%, IC del 95%: 87·4–97·4) fue

equivalente a la sensibilidad del esputo Xpert-MTB/RIF Ultra (94·8%, 89·1–98·1) en comparación con la detección del crecimiento de *M tuberculosis* mediante cultivo de esputo.

En este estudio se concluye que la realización de la qPCR en muestras de heces, tuvo mayor precisión para el diagnóstico de tuberculosis en adolescentes y adultos que el gold estándar actual de diagnóstico por PCR en heces, el Xpert-MTB/RIF Ultra, y la sensibilidad fue equivalente a Xpert-MTB/RIF Ultra en muestras de esputo.

2. PET-CT-guided characterisation of progressive, preclinical tuberculosis infection and its association with low-level circulating *Mycobacterium tuberculosis* DNA in household contacts in Leicester, UK: a prospective cohort study

La tuberculosis incipiente es un estado de infección por *Mycobacterium tuberculosis* con riesgo de evolución hasta enfermedad tuberculosa. Los modelos animales sugieren una asociación de progresión de infección tuberculosa con bacteriemia. El ADN circulante de *M.tuberculosis* se ha detectado previamente en enfermedades pulmonares mediante el uso de Actiphage, una técnica de PCR en tiempo real basado en bacteriófagos.

El objetivo de este estudio fue investigar si [18F]fluorodesoxiglucosa-PET-CT podría usarse para caracterizar el estado y la evolución de la tuberculosis incipiente y examinar si estos hallazgos de PET-CT se asocian con la detección basada en Actiphage del ADN circulante de *M.tuberculosis*.

Con este objetivo, se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en Leicester, Reino Unido, en el que se incluyeron adultos sanos y asintomáticos (edad ≥ 16 años) que fueron contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar y que tenían un fenotipo clínico de infección tuberculosa latente, con un seguimiento de 12 meses.

La prueba de Actiphage en muestras de sangre se realizó al inicio del estudio y el [18F]FDG PET-CT se realizó al inicio y tras 3 meses de seguimiento. Las características basales de la PET-CT se clasificaron como positivas, indeterminadas o negativas, según la cuantificación (valor máximo de absorción estandarizado [SUVmax]) y distribución de la captación de [18F]FDG. El muestreo microbiológico se realizó en sitios susceptibles de absorción de [18F]FDG. Los cambios en la captación de [18F]FDG después de 3 meses se clasificaron cuantitativamente como progresivos, estables o en resolución.

Los participantes recibieron tratamiento si presentaban características sugestivas de tuberculosis incipiente, definida como la detección microbiológica de *M.tuberculosis* o cambio progresivo en PET-TC.

Se reclutaron 20 contactos entre el 5 de agosto y el 5 de noviembre de 2020; 16 de estos participantes tuvieron un resultado positivo de IFN γ (QuantiFERON-TB Gold Plus [QFT]). El resultado de PET-CT fue positivo en diez contactos (todos QFT positivos), indeterminado en seis contactos (tres QFT positivos) y negativo en cuatro contactos (tres QFT positivos).

Se identificó *M.tuberculosis* en cuatro de ocho contactos positivos para PET-CT de los que se tomaron muestras (tres mediante cultivo, uno mediante prueba Xpert MTB/RIF Ultra) de ganglios linfáticos intratorácicos o lavado broncoalveolar. Estos pacientes recibieron tratamiento antituberculoso. También se trataron otros dos contactos positivos para PET-CT a los que no se les pudo realizar toma de muestras para confirmación microbiológica. Hubo diez contactos no tratados con [18F]FDG positiva o indeterminada basal (siete QFT positivos) que mantuvieron cambios estables o en resolución en el seguimiento y permanecieron libres de enfermedad tuberculosa después de 12 meses. Una prueba de Actiphage inicial positiva se asoció con la presencia de características sugestivas de tuberculosis incipiente ($p=0.018$).

Las observaciones de este estudio respaldan el uso de pruebas de imagen como el PET-TC para la detección de las alteraciones inflamatorias producidas por la tuberculosis incipiente junto con la detección de *M.tuberculosis* en sangre, como marcadores para la detección precoz de enfermedad tuberculosa en pacientes de riesgo.

3. SARS-CoV-2 shedding and evolution in patients who were immunocompromised during the omicron period: a multicentre, prospective analysis

Las personas inmunocomprometidas presentan un riesgo aumentado de sufrir una infección prolongada por SARS-CoV-2. Aunque la propagación de nuevas mutaciones del SARS-CoV-2, generalmente, está limitada por la eliminación del virus del huésped, la replicación persistente dentro del huésped en individuos inmunocomprometidos permite que el virus pueda tener tiempo suficiente para acumular mutaciones.

El objetivo de este estudio fue valorar los factores de riesgo para presentar infección por SARS-CoV-2 persistente así como evaluar la evolución del virus intrahuésped.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, en cinco centros médicos de EE.UU. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con infección por SARS-CoV-2 en los 14 días anteriores, los cuales tenían una condición o tratamiento que comprometía gravemente el sistema inmunológico. Las muestras de exudado nasofaríngeo se analizaron mediante RT-PCR en tiempo real cada 2-4 semanas hasta que fueron negativas en muestras consecutivas. Las muestras positivas se sometieron a cultivo viral y secuenciación del genoma. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los factores asociados con la duración de la infección.

Se incluyeron 150 pacientes entre abril de 2022 y octubre de 2022. Como condiciones de inmunosupresión, los participantes presentaban neoplasia de células B o terapia anti-células B (n = 18), trasplante de órgano sólido o trasplante de progenitores hematopoyéticos (n = 59), SIDA (n = 5), tumores malignos de células no B (n = 23) y enfermedades autoinmunes o condiciones autoinflamatorias (n=45).

38 (25%) participantes dieron positivo en RT-PCR en tiempo real y 12 (8%) dieron positivo en el cultivo 21 días o más después de la detección inicial del SARS-CoV-2 o del inicio de la enfermedad.

En comparación con el grupo con condiciones autoinmunes o autoinflamatorias, los pacientes con disfunción de células B (HR 0·32 [IC 95% 0·15–0·64]), con trasplante de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos (0·60 [0·38–0·94]) y con SIDA (0·28 [0·08–1·00]) tuvieron una duración de la infección más larga, definida como el tiempo transcurrido hasta la última prueba positiva de RT-PCR en tiempo real. Se identificaron mutaciones de novo de la spike en cinco individuos que fueron positivos para RT-PCR en tiempo real durante más de 56 días.

Como conclusión, en esta cohorte, las infecciones prolongadas por SARS-CoV-2 competentes para la replicación fueron poco comunes. Las tasas de evolución dentro del huésped fueron similares entre los pacientes, pero los individuos con infecciones que duraron más de 56 días presentaron acumulación de mutaciones de la spike, que eran distintas de las observadas a nivel mundial. Los investigadores recomiendan la vigilancia de las personas de alto riesgo para presentar infección por SARS-CoV-2 persistente, monitorizando la aparición de mutaciones, sobretodo aquellas que puedan conferir resistencia a los antivirales.

Sesión del día 12/04/2024

Comentario de **Paula Mascarell Arlandis**. Especialista en Medicina Interna.