

# Los tests rápidos reducen la carga asociada a la tuberculosis en las prisiones de Azerbaiyán: importancia de la resistencia a rifampicina

Gurbanova E<sup>1,2</sup>, Mehdiyev R<sup>2</sup>, Blondal K<sup>3</sup>, Altraja A<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neumología. Universidad de Tartu. Tartu. Estonia.

<sup>2</sup>Departamento Médico del Ministerio de Justicia de la República de Azerbaiyán. Baku. Azerbaiyán.

<sup>3</sup>Departamento para la Prevención y Control de las Enfermedades Infecciosas. Servicios de Salud de Reykjavik. Islandia.

<sup>4</sup>Clínica de pulmón. Hospital Universitario de Tartu. Tartu. Estonia.

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar el impacto de los tests rápidos para tuberculosis (TB) añadidos a los sistemas de cribado y de búsqueda pasiva de casos en la carga de enfermedad de TB en centros penitenciarios con alta incidencia de la misma en Azerbaiyán.

**Material y métodos:** Inclusión retrospectiva de todos los casos nuevos y recurrentes de TB notificados desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2015.

**Resultados:** Se identificaron un total de 2315 pacientes en 19 centros penitenciarios diferentes. Se implementaron los tests rápidos a los algoritmos de identificación de casos con la consiguiente reducción en las tasas anuales de los casos de TB notificados, los casos de baciloscopia positiva y los de TB resistente a la rifampicina (a una tercera, décima y quinta parte respectivamente). Tras la introducción de los tests rápidos en los algoritmos de cribado se observó una tendencia lineal significativa a la reducción de los casos notificados ( $p=0,009$ ), los casos de baciloscopia positiva ( $p=0,011$ ) y los de TB resistente a la rifampicina ( $p=0,02$ ) con tasas anuales de reducción (con intervalo de confianza al 95%) de -432 (-614;-255), -356 (-517; -195) y -99 (-160;-38) respectivamente. La utilización de los tests rápidos también se tradujo en un incremento significativo del éxito terapéutico con fármacos de primera línea en todos los casos: los detectados por cribado y los identificados por búsqueda pasiva [odds ratio ajustado (Ora)= 2,38, IC95% 1,86-3,05; ORa=4,56, IC 95%:2,64-7,89 y ORa=2,60, IC 95% :1,81-3,75, respectivamente].

**Conclusiones:** La introducción de los tests rápidos en los sistemas de cribado de TB conllevan reducciones en la carga de enfermedad y en la resistencia a rifampicina con mejores resultados terapéuticos con fármacos de primera línea en centros penitenciarios.

**Palabras clave:** cribado; tuberculosis; prisiones; radiografía; encuestas y cuestionarios.

## RAPID TESTS REDUCE THE BURDEN OF TUBERCULOSIS IN AZERBAIJAN PRISONS: SPECIAL EMPHASIS ON RIFAMPICIN-RESISTANCE

### ABSTRACT

**Aims:** To evaluate the impact of addition of rapid tests for tuberculosis (TB) to mass screening and passive case finding on the burden of TB in high-incidence prisons of Azerbaijan.

**Materials and methods:** All new and relapse TB cases notified in 01.01.2009-31.12.2015 were retrospectively included.

**Results:** 2,315 TB patients were identified in 19 prisons. Implementation of the rapid tests to the case finding algorithms lead to 3-, 10- and 5-fold decrease in the annual rates of the notified, smear-positive and RIF-resistant TB cases, respectively. After introduction of rapid tests into the screening algorithms, there were significant linear trends towards decrease in the notified ( $p=0.009$ ), smear-positive ( $p=0.011$ ) and RIF-resistant TB cases ( $p=0.02$ ) with the annual rates of decrease (95% confidence interval (CI)) being -435 (-614; -255), -356 (-517; -195), and -99 (-160; -38), respectively. Utilization of rapid tests also significantly increased treatment success with first-line drugs among all cases, cases detected by mass screening and those, detected

by passive case finding [adjusted odds ratio (aOR)=2.38, 95% CI:1.86-3.05, aOR=4.56, 95% CI:2.64-7.89 and aOR=2.60, 95% CI:1.81-3.75, respectively].

**Conclusions:** Introduction of rapid tests into the screening lead to decline in the burden of TB and RIF-resistance, and improved outcomes of treatment with first-line drugs in prisons.

**Keywords:** straining; tuberculosis; prisons; radiography; surveys and questionnaires.

Texto recibido: 28/02/2018

Texto aceptado: 02/05/2018

## INTRODUCCIÓN

La presencia y transmisión de la tuberculosis (TB) en poblaciones de alto riesgo, especialmente entre reclusos, supone un reto de primer orden para el control de esta enfermedad a nivel mundial<sup>1</sup>. En 2010, la tasa media de notificación de TB en los centros penitenciarios europeos era de 1055 por cada 100.000 reclusos: 23 veces superior a la de la población general<sup>2-4</sup>. Los centros penitenciarios han sido a su vez el epicentro de los brotes de TB resistente a rifampicina (TB-RR) y en algunos casos se ha cronificado la presencia de estas cepas de forma permanente<sup>4,5</sup>. Para mejorar la situación epidemiológica de los entornos penitenciarios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el cribado masivo y búsqueda pasiva de casos entre los reclusos (detección de TB entre individuos asintomáticos que acceden al sistema sanitario a través de su admisión en prisión)<sup>6,7</sup>. A su vez, se recomienda que estos programas incluyan tests rápidos como el Xpert MTB/RIF y el cultivo de fluidos para la detección de tuberculosis<sup>6,7</sup>. Sin embargo, actualmente no existe una evidencia sólida a favor de que la inclusión de los tests rápidos diagnósticos en los algoritmos de cribado o de búsqueda pasiva de casos y de la carga económica asociada se justifiquen por una reducción significativa de la carga de enfermedad en centros penitenciarios. Existe gran diversidad en cuanto a la identificación de casos de TB en los centros penitenciarios a nivel mundial<sup>8,9</sup>.

Según la OMS, la incidencia y mortalidad estimadas de TB en Azerbaiyán en 2016 era de 66 y 0.29 por cada 100.000 habitantes respectivamente<sup>2</sup>. Asimismo, la notificación de casos de TB en la población reclusa es 26 veces la de la población general en el país<sup>4</sup>. El objetivo principal de nuestro estudio de casos y controles era evaluar el impacto del cribado masivo y la búsqueda pasiva de casos en los resultados en términos de notificación y tratamiento de TB en

centros penitenciarios con alta carga de TB y TB-RR de Azerbaiyán antes y después de la introducción de los tests rápidos. El estudio se benefició de un programa integral del Departamento Médico del Ministerio de Justicia de Azerbaiyán reconocido como una de las mejores prácticas para el manejo de la TB y la TB-RR en prisión<sup>10-12</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población de estudio

El estudio incluyó todos los casos nuevos y recurrentes de TB notificados en los 19 centros penitenciarios de Azerbaiyán en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2015. Se excluyeron los casos de TB que recibían nuevo tratamiento y no eran recidivas. Durante el periodo de estudio la población penitenciaria del país se mantuvo estable, en torno a 173 por cada 100.000 habitantes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Ministerio de Sanidad de Azerbaiyán.

### Definiciones y algoritmos para la identificación de casos de TB

La búsqueda pasiva de casos se definió como la identificación de la enfermedad entre pacientes que buscaban asistencia sanitaria por cualquier motivo<sup>6</sup>. El cribado masivo supuso el cribado regular de toda la población para la identificación de los casos de Tb<sup>7</sup>.

Antes de 2009, la identificación de casos de TB no se realizaba de forma sistemática en los centros penitenciarios. En enero de 2009 se implementó el cribado masivo en prisiones en forma de un cuestionario estandarizado de 5 síntomas asociados a la TB (tos, esputo, pérdida de peso subjetivo, pérdida de apetito o dolor torácico) y radiografía de tórax (Figura 1).

En presencia de cualquiera de los cinco síntomas o de anomalías significativas en el control radiológico (independientemente de si éstas eran sugestivas de TB activa o inactiva) se tomaba una muestra de esputo y se sometía a baciloscopia. Los pacientes con un resultado positivo en la baciloscopia eran aislados y referidos al hospital del centro penitenciario para completar el diagnóstico e iniciar el tratamiento. Durante ese

mismo periodo, la identificación de presuntos casos de TB mediante búsqueda pasiva se basaba en la presencia de tos durante dos semanas o más. Estos casos eran aislados y referidos al hospital para completar el diagnóstico e iniciar el tratamiento. En el contexto de este estudio, el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2011 se define como el periodo pre-intervención.

Desde enero de 2012 las muestras de esputo de todos los casos sugestivos de TB (aquellos con síntomas de TB o anomalías radiográficas) fueron cultivadas según el *Mycobacterium Growth Indicator Tubes* (MGIT). Los pacientes con cultivo positivo fueron derivados al hospital para iniciar tratamiento. Durante el mismo periodo, la búsqueda pasiva de casos se realizó a partir de la identificación de casos con tos de dos o más semanas de duración mediante el test Xpert MTB/RIF. Los pacientes con un resultado positivo también fueron derivados al hospital penitenciario para inicio de tratamiento. Para el estudio actual, el periodo de tiempo entre enero de 2012 y diciembre de 2015 se considera el periodo post-intervención. La tasa de participación del cribado masivo fue de entre el 97% y el 98% durante todo el periodo de estudio. Además, durante el periodo post-intervención todos los reclusos hospitalizados por otros motivos fueron sometidos al cuestionario de 5 síntomas y se realizaron una radiografía de tórax. En los casos con algún síntoma presente o con anomalías radiográficas se analizó el esputo de los pacientes mediante el test Xpert MTB/RIF y posterior derivación al hospital en caso de resultado positivo. Debemos de tener en cuenta que la investigación de los contactos se realizó durante la búsqueda pasiva de casos durante todo el periodo de estudio.

### Tests de laboratorio

Todos los tests se realizaron en la red de laboratorios del Sistema Penitenciario de Azerbaiyán (SP) que implementa todos los tests diagnósticos recomendados por la OMS<sup>13</sup>. Este sistema de laboratorios se ha sometido periódicamente a controles externos de calidad por el Laboratorio de Referencia Supranacional de Borstel en Alemania desde 2007<sup>14</sup>.

### Tratamiento

Las estrategias terapéuticas del SP de Azerbaiyán se describen a parte<sup>10</sup> y no sufrieron cambios durante el periodo de estudio. En resumen, en cuanto los reclusos eran diagnosticados de TB recibían un tratamiento estándar con fármacos de primera línea (FPL) como isoniacida, rifampicina, pirazinamida y

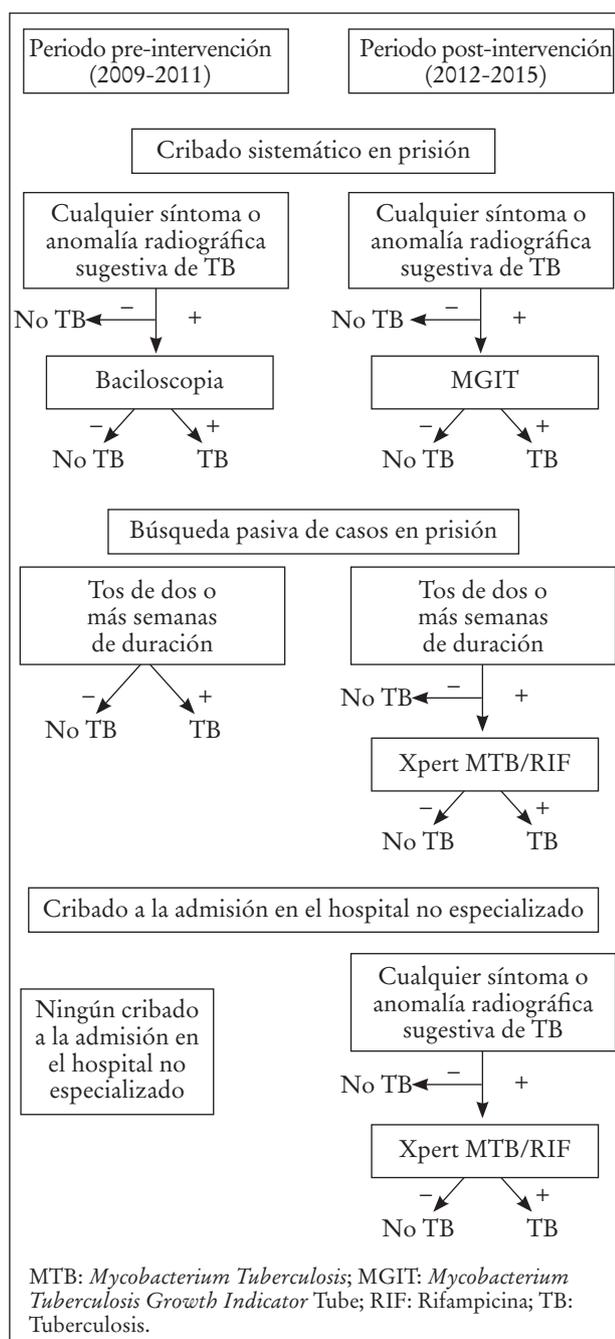


Figura 1. Algoritmos para la detección de casos de TB en el medio penitenciario durante el periodo de estudio: 2009-2015.

etambutol en los casos de TB sensible o tratamientos individualizados con fármacos de segunda línea (FSL) en caso de TB-RR de acuerdo con las recomendaciones de la OMS<sup>15</sup>. El linezolid, la clofazimina, la bedaquilina y el delamanid no estuvieron disponibles durante el periodo de estudio.

### Recogida de datos y análisis

Los datos de los informes, gráficas y resultados de laboratorio fueron introducidos en la base de

datos del SP de Azerbaiyán (EpiInfo 6.04d, Atlanta, Georgia, USA). Se utilizaron las siguientes variables: 1) resultados de la baciloscopia, resistencia a la rifampicina (RIF) e índice de masa corporal (IMC) desde el punto de vista del diagnóstico; 2) momento y tipo de detección de caso; 3) resultados del tratamiento con FPL y FSL. Se utilizaron modelos de regresión lineal, regresión logística binaria y regresión logística multinominal para comparar los datos clave entre periodos y para realizar análisis intra-periodo. Las

Tabla 1. Comparaciones intra-periodo cuando se introdujeron los tests rápidos (Xpert MTB/RIF y cultivo de muestra) (periodo post-intervención), y el precedente (periodo pre-intervención) del número global de casos bacilíferos, casos de TB-RR y casos de pacientes con IMC inferior a 18,5. Se pretende mostrar el impacto de la introducción de los tests rápidos en la carga de enfermedad de la TB en el medio penitenciario (Azerbaiyán 2009-2015).

	Periodo pre-intervención (2009-2011, n=1,280 <sup>I</sup> )	Periodo post-intervención (2012-2015, n=1,035 <sup>II</sup> )	OR (IC al 95%)	P	ORa (IC al 95%)	P
Casos de TB bacilífera	609 (47,6)	423 (40,9)	0,76 (0,64-0,89)	0,001	0,80 (0,68-0,96) <sup>III</sup>	0,014
Casos de TB resistente a rifampicina	200 (15,6)	107 (10,3)	0,62 (0,48-0,80)	<0,001	0,66 (0,51-0,85) <sup>III</sup>	0,001
Resistencia adicional a fármacos de segunda línea	12 (0,9)	13 (1,3)	2,16 (0,82-5,70)	0,117	1,53 (0,74-3,14)	0,246
Resistencia adicional a fluoroquinolonas	3 (0,2)	12 (1,2)	13,0 (1,70-99,3)	0,013	4,38 (1,59-12,00)	0,004
TB multirresistente	2 (0,2)	9 (0,9)	17,1 (0,74-99,7)	0,203	4,15 (0,74-23,33)	0,105
IMC<18,5	240 (18,8)	161 (15,5)	0,79 (0,64-0,99)	0,044	0,83 (0,67-1,04) <sup>III</sup>	0,105
Cribado sistemático <sup>VI</sup>	571 (44,6)	469 (45,3)	-	-	-	-
Casos de TB bacilífera	191 (14,9)	160 (15,5)	-	-	1,04 (0,80-1,36) <sup>IV</sup>	0,737
Casos de TB resistente a rifampicina	57 (4,4)	43 (4,1)	-	-	0,92 (0,60-1,40) <sup>IV</sup>	0,714
IMC<18,5	78 (6,1)	41 (4,0)	-	-	0,60 (0,40-0,90) <sup>IV</sup>	0,015
Búsqueda pasiva de casos <sup>VII</sup>	709 (55,4)	445 (43,0)	-	-	-	-
Casos de TB bacilífera	418 (32,7)	202 (19,5)	-	-	0,61 (0,49-0,79) <sup>V</sup>	<0,001
Casos de TB resistente a rifampicina	143 (11,2)	54 (5,2)	-	-	0,62 (0,44-0,87) <sup>V</sup>	0,006
IMC<18,5	162 (12,7)	93 (9,0)	-	-	0,96 (0,73-1,05) <sup>V</sup>	0,156

**Nota.** ORa: odds ratio ajustado; IMC: índice de masa corporal; RIF: Rifampicina; TB: Tuberculosis

<sup>I</sup>Usado para el cálculo de porcentajes en la columna correspondiente; <sup>II</sup>Usado para el cálculo de porcentajes en la columna correspondiente; <sup>III</sup>Ajuste de los casos globales de TB con baciloscopia positiva, los casos de TB resistente a RIF y los de Pacientes con IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> al diagnóstico; <sup>IV</sup>Ajuste de los casos globales de TB con baciloscopia positiva, los casos de TB resistente a RIF y los de Pacientes con IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> identificados mediante cribado sistemático; <sup>V</sup>Ajuste de los casos globales de TB con baciloscopia positiva, los casos de TB resistente a RIF y los de Pacientes con IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> identificados mediante búsqueda pasiva; <sup>VI</sup>Durante el cribado masivo del periodo pre-intervención, la presencia de síntomas compatibles con TB basados en el cuestionario de cinco ítems o con anomalías radiográficas sugestivas conllevaba la realización de baciloscopia mientras que en el periodo post-intervención ésta se sustituyó por cultivo de muestras. <sup>VII</sup>La identificación pasiva de casos se basó en la sospecha diagnóstica ante la presencia de tos de dos o más semanas de duración mientras que en el periodo post-intervención la sospecha se basaba además en el test Xpert MTB/RIF.

Se utilizó análisis de regresión logística multivariante para identificar las diferencias entre periodos en términos de número total de casos bacilíferos, casos resistentes a la RIF y casos con IMC inferior a 18,5 al diagnóstico, así como los identificados por cribado y por búsqueda pasiva de casos.

variables como la edad, sexo, tabaquismo activo, nivel educativo, nacionalidad extranjera o el tipo de centro penitenciario no se utilizaron para los ajustes en el modelo de regresión logística ya que no demostraron ser significativos durante el análisis crudo. El análisis estadístico corrió a cargo del programa STATA SE (versión 12, StataCorp, College Station, Texas, USA).

## RESULTADOS

Un total de 2315 pacientes con TB fueron identificados en los 19 centros penitenciarios de Azerbaiyán durante el periodo de estudio: 1799 (77.7%) nuevos y 516 (22.3%) recidivas, respectivamente. De entre estos, 1032 (44.6%) tuvieron baciloscopia positiva, 307 (13.3%) eran resistentes a la rifampicina

y 380 (16.4%) tuvieron lugar en individuos con un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup> al diagnóstico.

Durante el periodo pre-intervención 709 pacientes (55.4%) de 1280 fueron identificados mediante la búsqueda pasiva de casos mientras que el resto (571 pacientes, 44.6%) fueron identificados por el sistema de cribado masivo (véase Tabla 1). Durante el periodo post-intervención, se identificaron 1035 pacientes: 445 (42.9%) mediante búsqueda pasiva, 469 (45.3%) por cribado y 121 (11.7%) por cribado al ingreso por otros motivos en el hospital penitenciario.

Durante el periodo post-intervención, se observó una tendencia lineal significativa hacia la reducción de las tasas anuales de notificación ( $p=0,009$ ), baciloscopia positiva ( $p=0,011$ ) y casos de TB RR ( $p=0,02$ ). Las tasas anuales de reducción (con intervalos de confianza al 95%) fueron -435

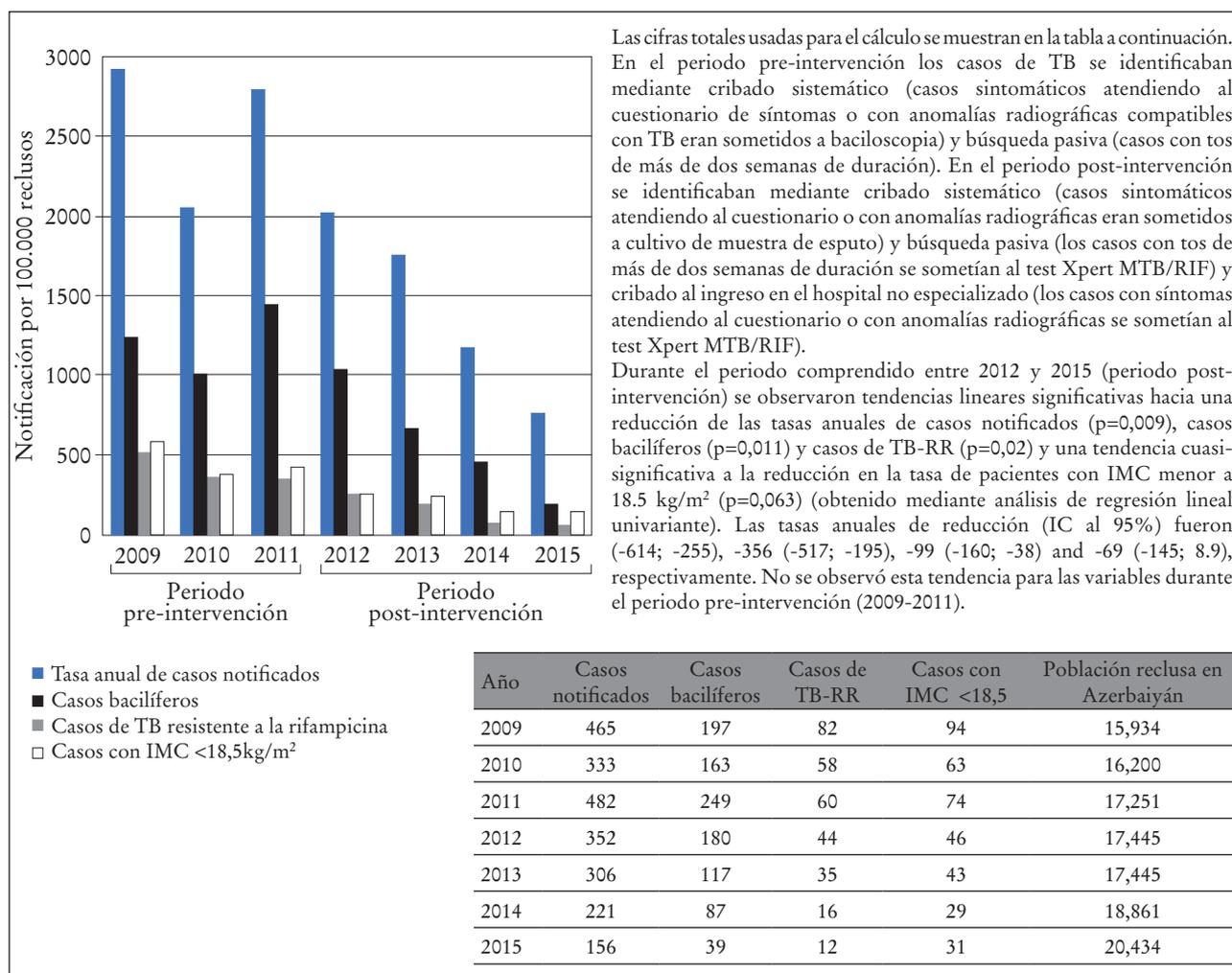


Figura 2. Tasa anual de casos notificados, casos bacilíferos y casos de TB resistente a la rifampicina, así como de los casos con IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> en las prisiones de Azerbaiyán entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2015, presentados en tasas por cada 100.000 reclusos.

(-614; -255), -356 (-517; -195) y -99 (-160; -38), respectivamente (Figura 2). No se observaron tendencias significativas para estas variables durante el periodo pre-intervención (Figura 2).

En comparación, durante el periodo post-intervención, el número global de baciloscopias positivas y de casos de TB-RR se redujo de forma significativa mientras que el número de casos de IMC  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> no cambió (Tabla 1). De forma simultánea el número de casos de TB-RR con resistencia adicional

a las fluoroquinolonas aumentó de forma significativa durante el periodo post-intervención (Tabla 1).

Comparativamente, lo que se hizo evidente durante el periodo pre-intervención, fue que el éxito del tratamiento con FPL durante el periodo post-intervención fue significativamente mayor en todos los casos, tanto los identificados por cribado masivo como por búsqueda pasiva (Tabla 2). El número de casos identificados mediante búsqueda pasiva y tratados de forma eficaz con FSL fue significativamente

Tabla 2. Comparaciones intra-periodo cuando se introdujeron los tests rápidos (Xpert MTB/RIF y cultivo de muestra) (periodo post-intervención), y el precedente (periodo pre-intervención) del número total de casos tratados con éxito con FPL y con FSL así como de los casos identificados mediante cribado y búsqueda pasiva tratados con éxito con FPL y FSL para mostrar el impacto de la introducción de los tests rápidos en la carga de TB en el medio penitenciario (Azerbaiyán 2009-2014<sup>1</sup>).

	Periodo pre-intervención (2009-2011, n=1,280 <sup>I</sup> )	Periodo post-intervención (2012-2014, n=834 <sup>III,IV</sup> )	OR (IC al 95%)	P	ORa (CIC al 95%)	P
Casos en tratamiento con FPL	1,159 (90,5)	735 (88,1)	-	-		
Éxito terapéutico con FPL	870 (68,0)	650 (78,0)	2,38 (1,86-3,05)	<0,001	1,93 (1,49-2,50) <sup>VII</sup>	<0,001
Casos en tratamiento con FSL	121 (9,5)	99 (11,9)	-	-	-	-
Éxito terapéutico con FSL	109 (8,5)	80 (9,6)	0,46 (0,21-1,00)	0,053	-	-
Casos identificados mediante cribado <sup>V</sup> y tratados eficazmente	469 (36,6)	356 (42,7)	-	-	-	-
Éxito terapéutico con FPL	445 (34,8)	325 (39,0)	-	-	3,60 (2,14-7,06) <sup>VII</sup>	<0,001
Éxito terapéutico con FSL	24 (1,9)	31 (3,7)	-	-	0,22 (0,04-1,16) <sup>VII</sup>	0,07
Casos identificados mediante búsqueda pasiva <sup>VI</sup> y tratados eficazmente	510 (39,8)	300 (36,0)	-	-		
Éxito terapéutico con FPL	425 (33,2)	258 (30,9)	2,60 (1,81-3,75)	<0,001	1,90 (1,32-2,74) <sup>VII</sup>	<0,001
Éxito terapéutico con FSL	85 (6,6)	42 (5,0)	0,35 (0,14-0,86)	0,022	0,41 (0,16-1,06) <sup>VIII</sup>	0,066

**Nota.** IM: índice de masa corporal; FPL: fármaco anti-TB de primera línea; OR: Odds ratio; RIF: Rifampicina; FSL: fármaco de segunda línea; Éxito terapéutico: curado + tratamiento completado; TB: Tuberculosis.

<sup>I</sup>Los resultados del tratamiento con FSL de 2015 aún no estaban disponibles para el análisis. <sup>II</sup>Usado para el cálculo de porcentajes en la columna correspondiente; <sup>III</sup>Usado para el cálculo de los porcentajes en su columna respectiva; <sup>IV</sup>Los pacientes que iniciaron tratamiento con FPL en 2015 y los que iniciaron tratamiento con FSL entre 2014 y 2015 aún seguían bajo tratamiento y fueron excluidos de este análisis; <sup>V</sup>Durante el cribado masivo del periodo pre-intervención, la presencia de síntomas compatibles con TB basados en el cuestionario de cinco ítems o con anomalías radiográficas sugestivas conllevaba la realización de baciloscopia mientras que en el periodo post-intervención ésta se sustituyó por cultivo de muestras. <sup>VI</sup>La identificación pasiva de casos se basó en la sospecha diagnóstica ante la presencia de tos de dos o más semanas de duración mientras que en el periodo post-intervención la sospecha se basaba además en el test Xpert MTB/RIF.

Se utilizó análisis de regresión logística multivariante para identificar las diferencias entre periodos en términos de éxito terapéutico con FPL o FSL, así como la diferencia del número de casos detectados por cribado y búsqueda pasiva y con tratamiento eficaz con FPL o FSL.

<sup>VII</sup>Ajuste al número de casos bacilíferos, resistentes a la rifampicina y con IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>. <sup>VIII</sup>Ajustado al número de casos bacilíferos, con IMC inferior a 18,5, resistentes a rifampicina, fluoroquinolonas o fármacos inyectables de segunda línea.

menor durante el periodo post-intervención que durante el periodo pre-intervención mientras que no se identificaron diferencias significativas cuando se compararon todos los casos de forma global (Tabla 2). Cuando se analizaron los datos en ambos periodos de estudio, se observó que los casos identificados mediante búsqueda pasiva tenían significativamente menos probabilidades de ser tratados de forma eficaz mediante FPL que los identificados mediante el cribado, incluso después del ajuste por baciloscopia

positiva, resistencia a la rifampicina e IMC  $\leq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> (Tabla 3). Los casos detectados por el cribado realizado a pacientes ingresados por otros motivos durante el periodo post-intervención también tenían menos probabilidades de ser tratados de forma eficaz con los FPL que los identificados mediante cribado (Tabla 3). A su vez, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de casos identificados mediante distintos sistemas y el éxito del tratamiento con FSL (Tabla 3).

**Table 3.** Comparación entre casos identificados en las instituciones penitenciarias de Azerbaiyán en el periodo 2009-2014<sup>II</sup> según las distintas estrategias<sup>I</sup> de diagnóstico y la eficacia del tratamiento con FPL y FSL durante el mismo, cuando se introdujeron los test rápidos (Xpert MTB/RIF y cultivo líquido) en los algoritmos de cribado sistemático y búsqueda pasiva de casos (periodo post-intervención) y el periodo previo (pre-intervención).

	Periodo pre-intervención (2009-2011, n=979 <sup>IV,V</sup> )				Periodo post-intervención (2012-2014, n=730 <sup>IV,V</sup> )						
	Cribado sistemático <sup>VI</sup> (n=469)	Búsqueda pasiva de casos <sup>IV</sup> , (n=510)			Cribado sistemático (n=356)	Búsqueda pasiva de casos <sup>VII</sup> , (n=300)			Cribado al ingreso en el hospital no especializado (n=74)		
		n (%)	n (%)	ORa (CI 95%)		P value	n (%)	n (%)	ORa (CI 95%)	P value	n (%)
Casos tratados eficazmente con FPL	445 (45,4)	425 (43,4)	0,50 (0,38-0,67)	<0,001	325 (44,5)	258 (35,3)	0,31 (0,17-0,57)	<0,001	67 (9,2)	0,16 (0,08-0,33)	<0,001
Casos tratados eficazmente con FSL	24 (2,4)	85 (16,7)	0,70 (0,14-3,45)	0,670	31 (4,2)	42 (5,7)	0,56 (0,13-2,29)	0,419	7 (1,0)	-	-

**Note.** ORa: odds ratio ajustado; IMC: índice de masa corporal; FPL: fármacos anti-TB de primera línea; RIF: rifampicina; FSL: fármacos anti-TB de segunda línea; Tratamiento eficaz: curación + tratamiento completado; TB: tuberculosis.

<sup>I</sup>Durante el periodo pre-intervención, la eficacia del tratamiento en pacientes detectados mediante búsqueda pasiva se comparó con la de los pacientes detectados mediante cribado sistemático, mientras que en el periodo post-intervención se evaluó la eficacia del tratamiento en pacientes detectados mediante búsqueda pasiva y cribado al ingreso en el hospital no especializado.

<sup>II</sup>Los resultados del tratamiento con FSL en pacientes identificados en 2015 no estaban disponibles en el momento del análisis.

<sup>III</sup>Durante el cribado sistemático en el periodo pre-intervención cualquier caso sugestivo de TB (aquellos con síntomas acordes con el cuestionario de 5 síntomas y/o anomalías radiográficas) se sometió a baciloscopia. <sup>IV</sup>La búsqueda pasiva de casos durante el periodo pre-intervención identificaba presuntos casos de TB basados en la presencia de tos durante más de dos semanas. <sup>V</sup>Se analizaron casos tratados eficazmente de pacientes con FPL durante el periodo 2009-2014 y con FSL durante el periodo 2009-2013. El resto de pacientes seguían recibiendo tratamiento en el momento del análisis y fueron omitidos. <sup>VI</sup>Durante el cribado sistemático llevado a cabo en el periodo post-intervención, los casos sugestivos de TB (aquellos con síntomas acordes con el cuestionario de 5 síntomas y/o anomalías radiográficas) se sometieron a cultivo líquido. <sup>VII</sup>La identificación pasiva de casos durante el periodo post-intervención identificó los casos sugestivos de TB en base a la presencia de tos de más de dos semanas de duración y a los test Xpert MTB/RIF realizados a todos los presos que acudían a las unidades de asistencia sanitaria.

Para el periodo pre-intervención se utilizó un análisis multivariable de regresión logística binaria para evaluar la eficacia del tratamiento con FPL y FSL en los pacientes identificados mediante búsqueda pasiva y la de los pacientes identificados mediante cribado sistemático.

Para el periodo post-intervención, se utilizó un análisis multivariable de regresión logística multinomial para evaluar la eficacia del tratamiento con FPL y FSL en los pacientes identificados mediante búsqueda pasiva y cribado al ingreso en el hospital no especializado y la eficacia del tratamiento en los pacientes identificados mediante cribado sistemático.

En todos los casos, las variables independientes se ajustaron para la positividad de la baciloscopia, resistencia a la rifampicina e IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

## DISCUSIÓN

La principal conclusión a la que hemos podido llegar es que la introducción de los test rápidos para la TB como el cultivo de esputo y el Xpert MTB/RIF a los algoritmos de identificación de casos de TB en la población reclusa conlleva una reducción de una tercera parte de la tasa anual de casos notificados, de una décima parte de los casos de TB con baciloscopia positiva y de una quinta parte de los casos de TB resistente a rifampicina en un corto periodo de tiempo. Los resultados de este estudio son únicos ya que suponen la evidencia práctica necesaria para recomendar la utilización de los tests rápidos en el medio penitenciario. Previamente, debido a la escasa introducción de este tipo de tests en prisiones, esta recomendación se basaba únicamente en asunciones lógicas y modelos matemáticos<sup>6,7,16,17</sup>. Además, la reducción en gran medida de las tasas de TB en un periodo de tiempo tan limitado claramente sobrepasó las predicciones matemáticas de entornos similares<sup>16</sup>.

EL estudio demostró que la recomendación de la OMS de realizar un cribado sistemático y búsqueda pasiva de casos de TB sólo es eficaz unido a la utilización de estos tests rápidos. Si tenemos en cuenta que cada caso bacilífero puede infectar a aproximadamente 10-15 personas al año, el papel de algoritmos altamente selectivos para la identificación de casos es fundamental, especialmente en entornos con una alta carga de enfermedad por TB resistente a rifampicina<sup>18,19</sup>. Si tenemos en cuenta que la tasa de población reclusa se mantuvo estable durante el periodo de estudio, el resultado de una tendencia lineal significativa hacia la reducción en las tasas de TB tras la introducción de los tests rápidos implica también una menor transmisión de la enfermedad<sup>20-22</sup>. La notificación de casos de TB en Azerbaiyán se ha reducido de forma progresiva desde 2009<sup>23</sup>. No haber encontrado una tendencia significativa hacia la reducción de la carga de TB en el medio penitenciario previamente a la introducción de los tests rápidos puede considerarse un argumento más a favor de la eficacia de esta intervención.

Nuestro estudio también identificó mejores resultados con los tratamientos con FPL tras la introducción del Xpert MTB/RIF y cultivo de líquido al algoritmo de identificación de casos de TB. De hecho, los casos detectados mediante cribado sistemático presentaban mejores resultados con el tratamiento con fármacos de primera línea que los identificados mediante búsqueda pasiva. Ya que los síntomas que llevan a los reclusos a buscar asistencia sanitaria suelen ser los determinantes del inicio de la búsqueda pasiva

de casos, el beneficio del cribado sistemático en los resultados terapéuticos puede deberse a la detección de la enfermedad en estadios más precoces, donde habitualmente no hay síntomas, los pacientes no son bacilíferos o presentan IMC superior a 18.5 kg/m<sup>2</sup><sup>10,24,25</sup>. Nuestras conclusiones se encuentran apoyadas por resultados de otros estudios que confirman la coste-efectividad del cribado sistemático en el medio penitenciario<sup>26</sup>.

En nuestro estudio, los resultados globales del tratamiento con FSL no cambió de forma significativa durante el periodo de estudio. Sin embargo, los peores resultados que se evidenciaron con este tipo de tratamiento entre los casos identificados mediante búsqueda pasiva en el periodo post-intervención supusieron una excepción. Se ha demostrado que el número de fármacos antituberculosos efectivos en el régimen terapéutico elegido es el mayor determinante de los resultados obtenidos con fármacos de segunda línea (FSL)<sup>10,27,28</sup>. Estos peores resultados pueden estar relacionados principalmente con un patrón aumentado de resistencia observado durante el periodo post-intervención y consecuentemente con un número limitado de fármacos realmente efectivos incluidos en el régimen. La consecuencia práctica de este hallazgo es que existe una necesidad urgente de optimizar el tratamiento de los casos de TB multirresistente<sup>29</sup>.

Una reciente revisión sistemática demostró la ausencia de evidencia clara sobre el beneficio del cribado sistemático sin los tests rápidos en términos de tasas de notificación y resultados terapéuticos<sup>30</sup>. Los resultados obtenidos durante el periodo pre-intervención de este estudio apoyan esta conclusión. Se necesitan más datos sobre el uso sistemático de los tests rápidos en el medio penitenciario para promover y acelerar la aceptación de nuevos métodos diagnósticos en prisión. En vista de que se dispone de estos tests en el sistema público de salud en la mayoría de los países con una carga media-elevada de TB, el uso ocasional de los mismos hace peligrar el derecho de los reclusos a una asistencia sanitaria igualitaria<sup>8,31,32</sup>.

De acuerdo con los resultados aún no publicados de encuestas de seguimiento comportamental y biológico realizadas en las prisiones de Azerbaiyán, la prevalencia del VIH entre reclusos se redujo del 5.8% en 2011 al 2.8% en 2014, lo cual ha podido influir también en la situación epidemiológica de la TB.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza retrospectiva y el escaso control sobre potenciales factores de confusión en los modelos de regresión logística a parte de las características rela-

cionadas con la enfermedad. Sin embargo, tenemos argumentos de peso para fundamentar la decisión de introducir los tests rápidos en los algoritmos de cribado sistemático y búsqueda pasiva de casos en entornos de características similares. Dado que la tasa de notificación basal de TB en las prisiones de Azerbaiyán era similar a la de otras instituciones penitenciarias en otros países, podemos argumentar la reproducibilidad de nuestros resultados<sup>4</sup>.

## CONCLUSIÓN

La introducción de los tests de diagnóstico rápido en los algoritmos de cribado sistemático, búsqueda pasiva de casos y cribado de casos de TB en reclusos hospitalizados por otros motivos conllevó una reducción significativa de la tasa global de TB, de TB bacilífera y resistente a rifampicina en el medio penitenciario, así como mejores resultados del tratamiento con fármacos de primera línea.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Fuzuli Huseynov, al Dr. Samir Huseynov del Servicio Médico del Ministerio de Justicia de Azerbaiyán y a todo el personal sanitario y no sanitaria de la Institución de Tratamiento Especializado de reclusos con TB su profesionalidad y entrega. Gracias a la Dra. Naila Kerimova por su apoyo incondicional en la recogida de datos.

## Contribución de los autores

E. Gurbanova, K. Blondal y A. Altraja participaron en el diseño de la metodología, la adquisición de los datos, el análisis e interpretación de los resultados, en la elaboración del manuscrito y en la revisión bibliográfica. R. Mehdiyev fue el principal responsable de la revisión del manuscrito. Todos los autores han aprobado esta versión del manuscrito y declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses al respecto.

## CORRESPONDENCIA

Elmira Gurbanova  
University of Tartu, Estonia.  
E-mail: e.gurbanova@prisonhealth.az

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basu S, Stuckler D, McKee M. Addressing institutional amplifiers in the dynamics and control

- of tuberculosis epidemics. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84:30–37.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
  3. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000381.
  4. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016.
  5. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, Veen J. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:1215–1223.
  6. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO/HTM/TB/2013.04. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
  7. The Regional Office for Europe of the World Health Organization. Prison and Health. ISBN: 978 92 890 5059 3. Copenhagen, Denmark: WHO, 2014.
  8. Vinkeles Melchers N, Elsland S, Lange J, Borgdorff M, Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control. *PLoS One* 2013;8:e53644
  9. Dara M, Acosta C, Vinkeles Melchers N, Al-Darraj HA, Chorgoliani D, Reyes H et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis.* 2015; 32:111–117.
  10. Gurbanova E, Mehdiyev R, Blondal K, Altraja A. Predictors of cure in rifampicin-resistant tuberculosis in prison settings with low loss to follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20:645–51.
  11. Partners in Health, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School. Stemming the Tide of Drug-Resistant Tuberculosis. Handbook on Best Practices for Clinical and Program Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Lessons Learned from the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria TB grants in Eastern Europe and Central Asia. Boston, MA 2016.
  12. World Health Organization. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis. ISBN 978 92 890 0046 8. Copenhagen, Denmark: WHO, 2013
  13. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC, 2016.

14. Reider HL, Chonde TM, Myking H, et al. The Public Health Service. National Tuberculosis Reference Laboratory and the National Laboratory Network. Minimum Requirements, Role and Operation in a Low-Income Country. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
15. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11 Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
16. Winetsky DE, Negoescu DM, DeMarchis EH, Almukhamedova O, Dooronbekova A, Pulatov D, et al. Screening and rapid molecular diagnosis of tuberculosis in prisons in Russia and Eastern Europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001348. doi: 10.1371/journal.pmed.1001348. Epub 2012 Nov 27.
17. Dara M, Chadha SS, Vinkles Melchers NV, van den Hombergh J, Gurbanova E, Al-Daraji H, et al. Time to act to prevent and control tuberculosis among inmates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:4-5. doi: 10.5588/ijtld.12.0909.
18. Styblo K. Etat actuel de la question: epidemiologie de la tuberculose. *Bull Int Union Tuberc* 1978; 53:53-66.
19. Pottenger FM. Public health significance of rare tubercle bacilli in sputum. *Am Rev Tuberc* 1948; 58:314-21.
20. Yuen CM, Amanullah F, Dharmadhikari A, Nardell EA, Seddon JA, Vasilyeva I, et al. Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. *Lancet.* 2015; 386:2334-2343.
21. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 1999; 1-162.
22. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, Stoltz A, Mathebula R, Masotla T, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1019-1025.
23. WHO tuberculosis profile for Azerbaijan: [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=AZ&LAN=EN&outtype=pdf](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=AZ&LAN=EN&outtype=pdf) (accessed on 10.01.2018)
24. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc* 1958; 77:623-43.
25. den Boon S, Verver S, Lombard CJ, Bateman ED, Iruksen EM, Enarson DA, et al. Comparison of symptoms and treatment outcomes between actively and passively detected tuberculosis cases: the additional value of active case finding. *Epidemiol Infect.* 2008; 136:1342-1349.
26. Dobler CC. Screening strategies for active tuberculosis: focus on cost-effectiveness. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR.* 2016;8:335-347. doi:10.2147/CEOR.S92244.
27. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *CHEST Journal.* 1979; 76:771-781.
28. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3:S231-79.
29. Gualano G, Capone S, Matteelli A, Palmieri F. New Antituberculosis Drugs: From Clinical Trial to Programmatic Use. *Infectious Disease Reports.* 2016;8:6569.
30. Kranzer K, Afnan-Holmes H, Tomlin K, Golub JE, Shapiro AE, Shaap A, et al. The benefits to communities and individuals of screening for active tuberculosis disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17:432-446.
31. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J.* 2016;48:516-525. doi:10.1183/13993003.00543-2016
32. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. G.A. Res.1966;2200A(XXI).