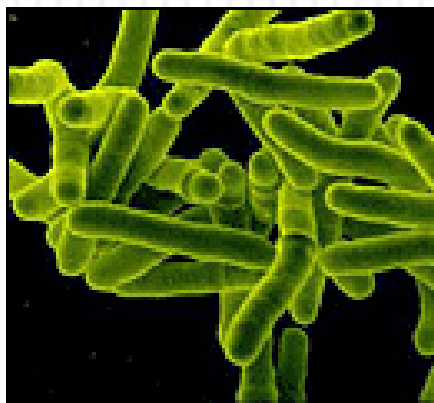


CURS AULA OCTUBRE 2021

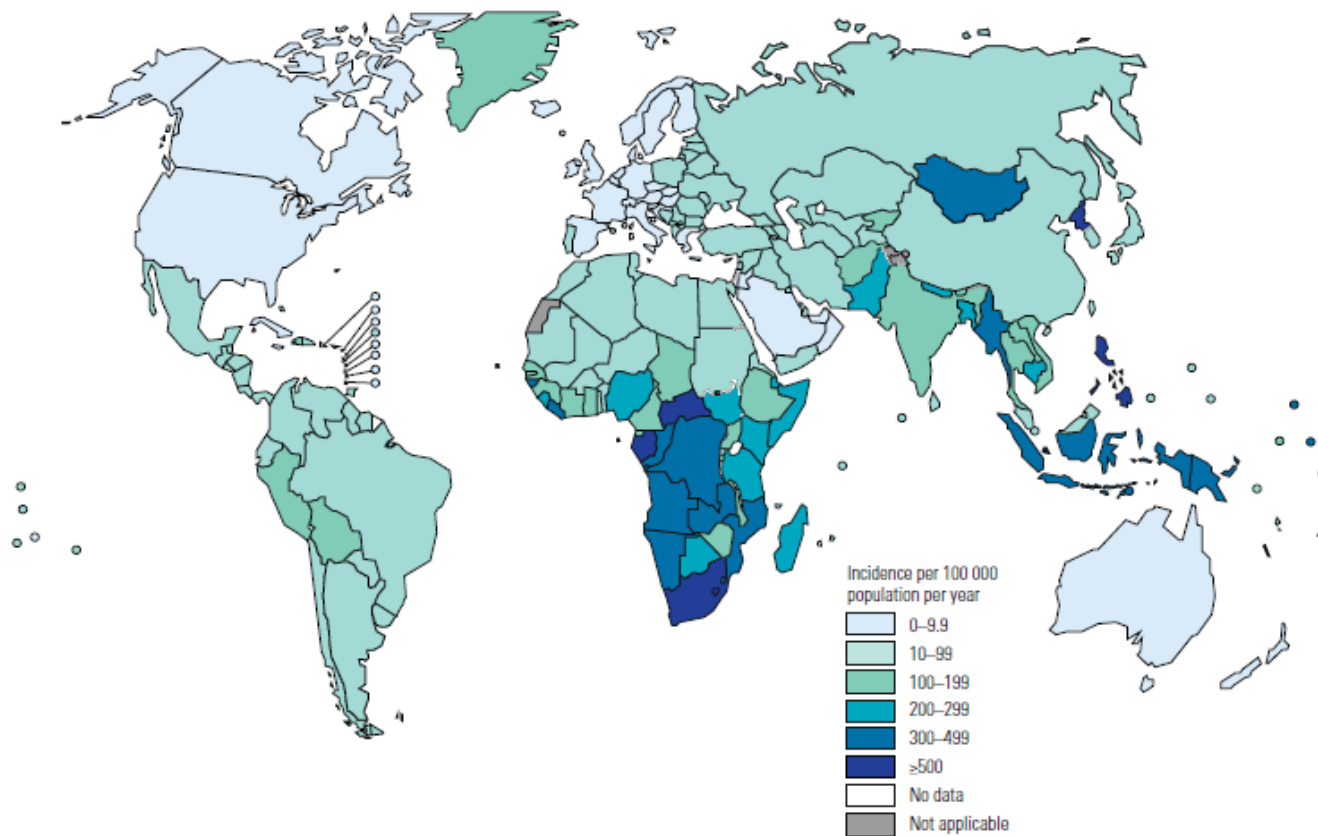


Laura Clotet Romero
Anna Ferrer Traid
Carmen Ros Bertomeu

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSI

CURS AULA. TUBERCULOSI

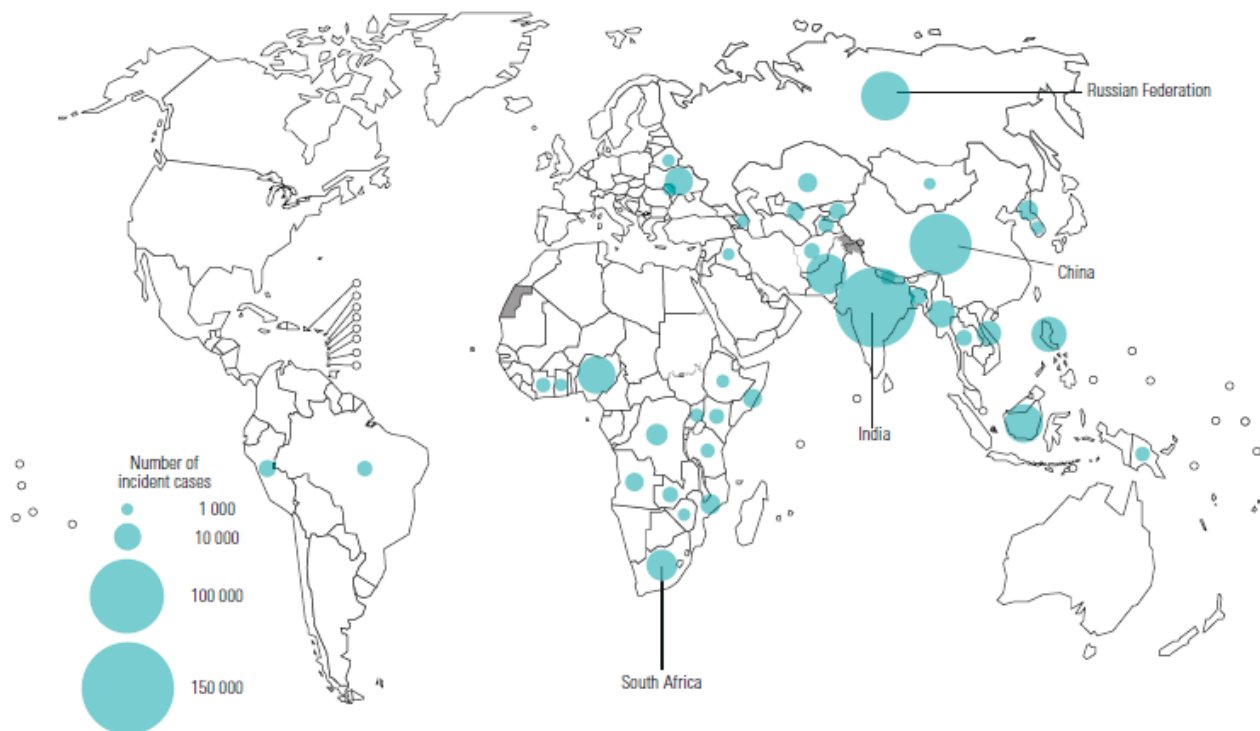
FIG. 4.4
Estimated TB incidence rates, 2019



CURS AULA. TUBERCULOSI

FIG. 4.32

Estimated incidence of MDR/RR-TB^a in 2019, for countries with at least 1000 incident cases

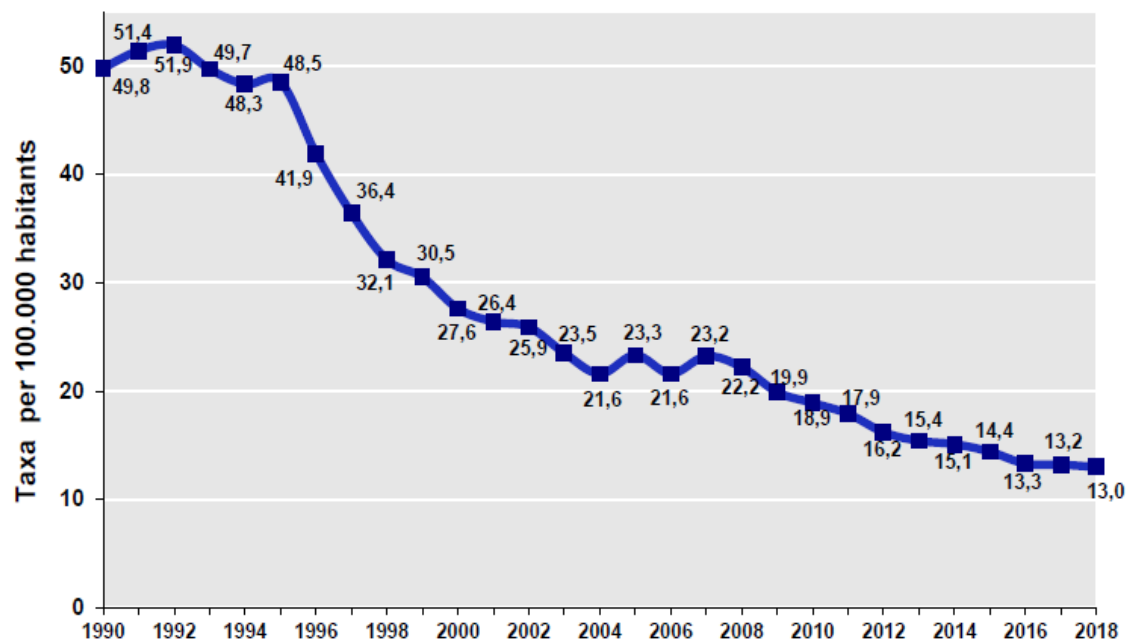


^a MDR-TB is a subset of RR-TB.



CURS AULA. TUBERCULOSI

Figura 1
Evolució de la incidència de tuberculosi (Catalunya, 1990- 2018)



El nombre de casos a Catalunya des de l'any 2016 no supera els 1000 casos anuals

L'any 2018 es van notificar 991 casos

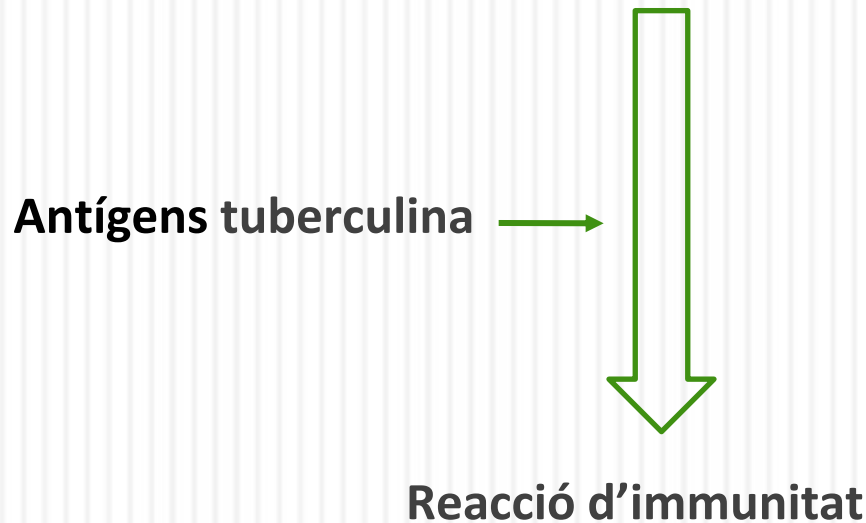
Notable retard diagnòstic!



CURS AULA. TECNiques DIAGNOSTIQUES (PT)

La RT és l'exploració que permet detectar la infecció tuberculosa

Infecció pel *Mycobacterium tuberculosis*
Sensibilitat al micobacteri



CURS AULA.
TECNiques DIAGNOSTIQUES (PT)

La reacció tuberculínica (RT)



Punció intradèrmica



Formació d'una
pàpula



- Tuberculina PPD-RT 23
- Dosi 2UT/0.1ml



CURS AULA. TECNiques DIAGNOSTIQUES (PT)



“El principal inconvenient de la prova de la tuberculina radica en que la majoria de proteïnes presents en el PT no son específiques de M. Tuberculosis: són compartides amb altres mico bactèries”



CURS AULA

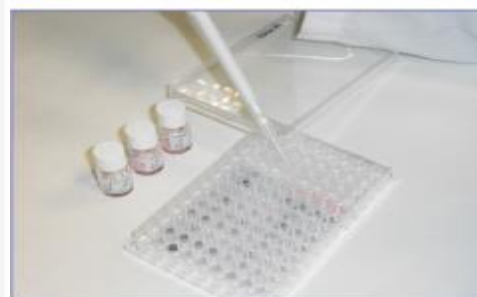
TECNiques DIAGNOSTIQUES “IN VITRO”: IGRA’s

Prova Tuberculina



Consulta → Laboratori
Diagnòstic més precís

IGRAS



CURS AULA.
TECNiques DIAGNOSTIQUES “IN VITRO”: IGRA’s

Quantificació *in vitro* de la resposta immune cel·lular



Estimulació *in vitro* dels limfocits amb antígens micobacterians, seguit d’una detecció de l’IFN- γ produït mitjançant tècnica immunològica (IGRA’s)



TECNiques DIAGNOSTIQUES “IN VITRO” DE LA TB: IGRA’s

Mayor especificitat (no afectada por BCG). Redueix innecessàries profilaxis

VPP major/similar que PT i molt bo VPN

Menys afectació per tractaments immunosupressors (major sensibilitat)

Esperant

- Millora en la diferenciació entre aquelles persones que desenvoluparan la malaltia o no
- Distinció entre antiga vs recent infecció
- Infecció vs malaltia
- Monitorització del tractament
- Severa immunosupressió



CURS AULA
Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària

**Tractament preventiu
en pacients candidats a
tractament biològic**



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Arch Bronconeumol. 2016;52(1):36-45



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Artículo especial

Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico[☆]



Isabel Mir Viladrich^{a,*}, Esteban Daudén Tello^b, Guillermo Solano-López^b,
Francisco Javier López Longo^c, Carlos Taxonera Samso^d, Paquita Sánchez Martínez^e,
Xavier Martínez Lacasa^f, Mercedes García Gasalla^g, Jordi Dorca Sargatal^h,
Miguel Arias-Guillénⁱ y José María García García^j

El **risc d'emmalaltir de TB** ha augmentat en els pacients amb malalties inflamatòries cròniques que reben tractament immunosupressor, especialment els tractats amb **anti-TNF** (*tumor necrosis factor*).



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Resumen de las principales terapias biológicas comercializadas

Principio activo/nombre comercial	Definición y mecanismos de acción	Fecha de autorización
Infliximab (Remicade®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico anti-TNF alfa producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm). Induce apoptosis en los monocitos periféricos y en células T de la lámina propia ¹⁰	Agosto 1999
Etanercept (Enbrel®)	Dímero construido por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 de TNF tumoral humano y el dominio Fc de la inmunoglobulina (Ig) G1 humana mediante técnicas de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (OHC). Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y con menor potencia biológica el TNF transmembrana (TNFtm) ¹⁰	Febrero 2000
Anakinra (Kineret®)	Antagonista del receptor humano para la IL-1 producido en células de <i>Escherichia coli</i> por tecnología de ADN recombinante. Bloquea la IL-1 e inhibe de forma competitiva su unión a su receptor IL-1R1 ¹²	Marzo 2002
Adalimumab (Humira®)	Anticuerpo monoclonal humano recombinante anti-TNF alfa expresado en células de OHC. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm). Induce apoptosis en los monocitos periféricos y en células T de la lámina propia ¹⁰	Septiembre 2003
Rituximab (Mabthera®)	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética de células de OHC y formado por una Ig glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Actúa deplecionando la población de linfocitos CD-20 positivos por medio de apoptosis, citotoxicidad celular y activación del complemento	Junio 2006
Abatacept (Orencia®)	Proteína de fusión IgG1-antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de OHC. Posee alta afinidad para CD80/86 que inhibe la unión del CD28 con CD80 bloqueando la coestimulación de linfocitos T ¹³	Mayo 2007
Tocilizumab (Roactemra®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de IL-6 humana, producido en células de OHC mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa bloqueando IL-6 con disminución de la respuesta inflamatoria ¹¹	Enero 2009
Ustekinumab (Stelara®)	Anticuerpo monoclonal totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante. Inhibe tanto la activación Th1 por IL-12 como la Th17 por IL-23 ¹⁴	Enero 2009
Golimumab (Simponi®)	Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm) ¹⁰	Octubre 2009
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF alfa expresado en <i>Escherichia coli</i> y conjugado con polietilenglicol. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm) ¹⁰	Octubre 2010
Belimumab (Benlysta®)	Anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ, producido a partir de una línea celular de mamíferos (NSO) mediante tecnología de ADN recombinante	Julio 2011



CURSAULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Proves diagnòstiques:

- **Prova Tuberculina (PT)**

Elevat nombre de falsos negatius (↓S)

- **IGRAS (liberació interferon gamma)**

- * Quantiferon-TB Fold

- * T-Spot.TB

Ambdós tècniques incorporen controls → detecten falsos resultats deguts a anèrgia i/o problemes immunològics

Resultat indeterminat: repetir.



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Recomanacions:

1. Tots els pacients candidats a tractament biològic es tenen que estudiar.
2. Risc depèn del fàrmac (infliximab i adalimumab)
3. Diagnòstic de ITL: H^a Clínica, Rx. Tòrax, PT i IGRAs
4. Falsos negatius >> en *EIMI*
5. *Efecte Booster* no recomanat
6. Extracció sang IGRAs abans de la PT
7. T-SPOT.TB més sensible si tractat amb ctc.
8. IGRA indeterminat repetir
9. PT i IGRA negatiu no descarta ITL



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Recomanacions:

10. PT i/o IGRAs positiu tractament
11. INH 9 mesos
12. Si hepatotoxicitat RIF 4 mesos
13. ITL durant 4 setmanes → iniciar tractament amb anti.TNF
14. Repetir cribratge si sospita TB activa
15. Si Dx. TB activa suspendre tractament anti.TNF
16. Risc recaiguda TB no sembla ser més gran una vegada iniciat el anti TNF si han realitzat correctament el TITL



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Tratamiento de la ITbL Recomendaciones (CDC-ATS)

Fàrmaco	Duración	Intervalo	Recomendación (Evidencia)	
			VIH-	VIH+
Isoniacida	9	Diaria	A (II)	A (II)
Isoniacida	9	Intermitente	B (II)	B (II)
Isoniacida	6	Diaria	B (I)	C (I)
Isoniacida	6	Intermitente	B (II)	C (I)
Rif + Pz	2	Diaria	C (II)	A (I)
INH + RF	3	Diaria	B (III)	B (I)
Rifampicin	4	Diaria	B (II)	B (III)

H: 5mg /kg/dia
Dosi màx 300mg

R: 10 mg/kg/dia
Dosi màx 600 mg

a

A: preferida; B: alternativa aceptable; C: ofrecer si A y B no posibles
I: ensayos clínicos randomizados; II: datos de ensayos clínicos no randomizados o realizados en otras poblaciones; III: opinión de expertos



CURS AULA

Tractament preventiu en pacients candidats a tractament biològic

Per què?

El risc d'emmalaltir de TB ha augmentat en els pacients amb malalties inflamatòries cròniques que reben tractament immunosupressor, especialment els tractats amb **anti-TNF** (*tumor necrosis factor*).

Durada:

9 mesos. Tractament continuu. No s'aconsella consum d'enol.

Quan pot iniciar el anti TNF ?

A les quatre setmanes de l'inici del TITL

Precisa controls: ?

S'aconsella a/s prèvia a l'inici de TITL i al mes de l'inici del tractament i posteriorment segons tolerància



CURS AULA
Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària
Estudi de Contactes



CURS AULA

Estudi de Contactes

Recomanacions per a la realització d'Estudis de Contactes de malalts amb Tuberculosi a Catalunya

Subdirecció General de Vigilància i
Resposta a Emergències de Salut Pública
Departament de Salut



CURS AULA

Estudi de Contactes

× [PlanTB2019.pdf \(mscbs.gob.es\)](https://mscbs.gob.es/PlanTB2019.pdf)

PLAN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

Marzo 2019



CURS AULA

Estudi de Contactes Risc de contagi

- **Contagiositat del cas índex: localització TB, duració, Rx., bacil·loscòpia, cultiu**
- **Factors ambientals: temps, lloc...**
- **Característiques dels contactes: edat, estat immunològic...**



CURS AULA

Estudi de Contactes Objectius

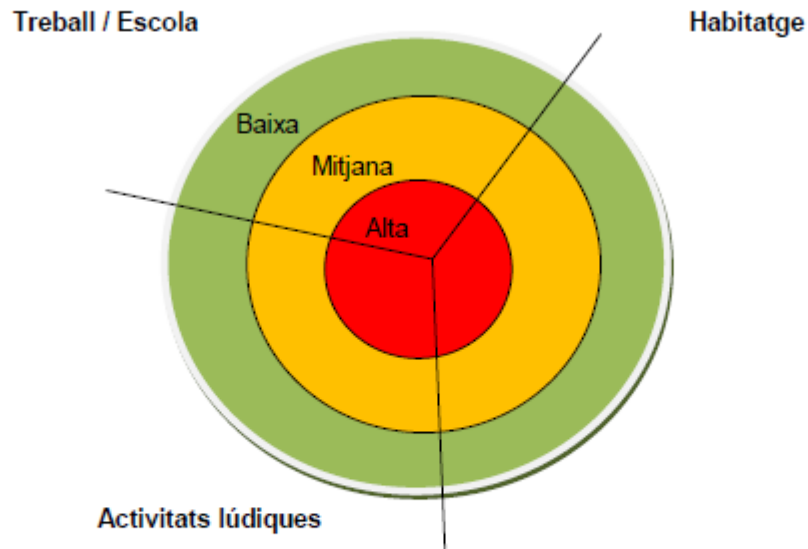
- **Identificar contactes**
- **Diagnosticar infectats i malalts**
- **Identificar el cas índex**
- **Tractament precoç dels malalts, TITP dels exposats i TITL dels infectats**
- **Identificar factors ambientals afavoridors de microepidèmies**



Estudi de Contactes

Sistema cercles concèntrics

Figura 6: Grau d'exposició segons lloc i intensitat del contacte



1r Cercle. contacte íntim (diari \geq 6 hores)

2n cercle: contacte freqüent: diari $<$ 6 hores)

3r cercle: contacte no diari amb un mínim de 6 hores a la setmana

4r cercle: Contacte esporàdic o contacte no diari de menys de 6 hores setmanals

Prioritat:

1. Font
2. Duració exposició
3. Lloc
4. Risc d'aparició

- Cercle de proximitat
- Ric d'aparició de TB

Prioritat Alta

Prioritat Mitjana

Prioritat Baix



CURS AULA

Estudi de Contactes

Estudi immediat dels contactes de alta prioritat

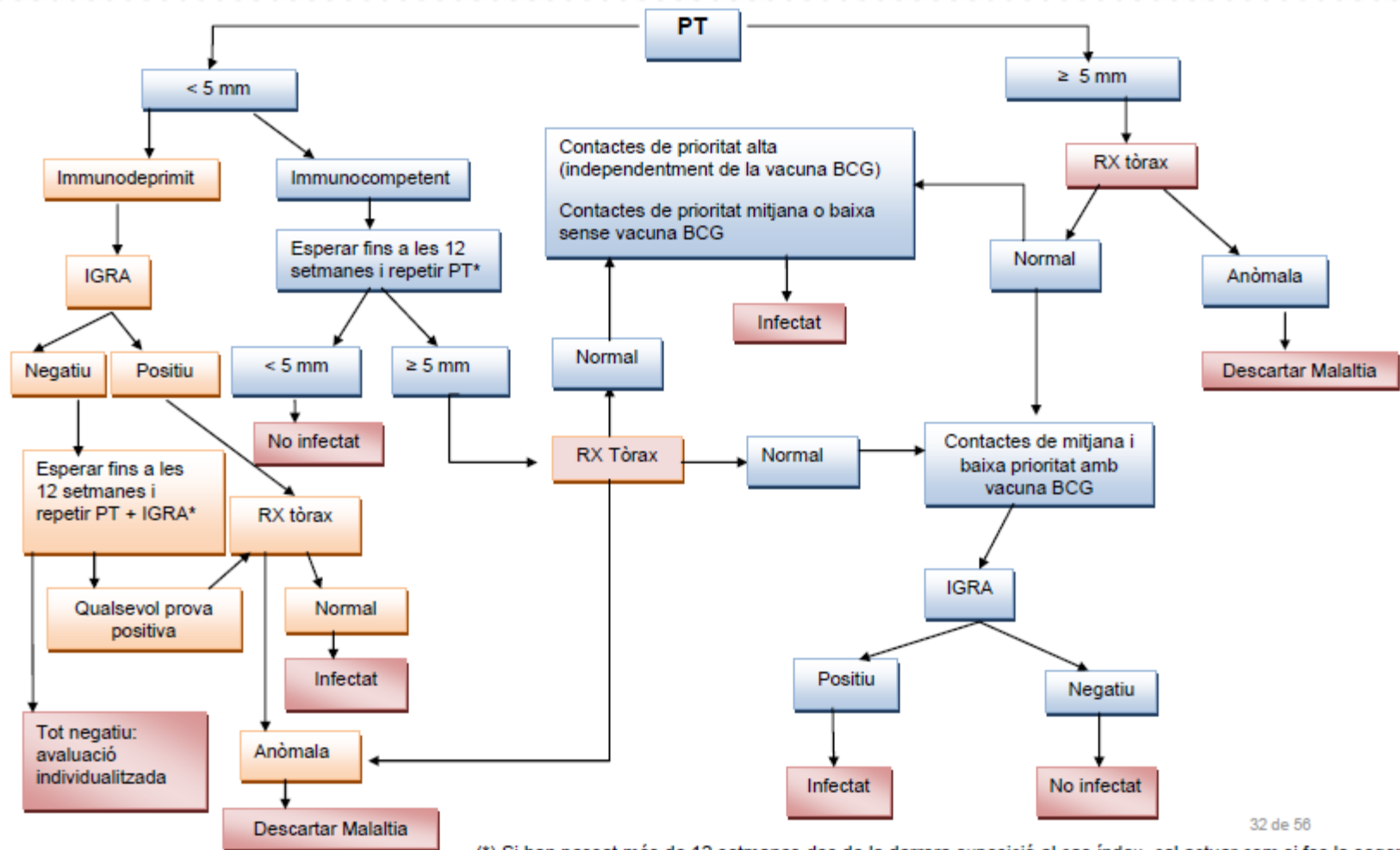
L'estudi s'ha de començar pels contactes d'alta prioritat i només quan aquest estigi fet i valorat es passarà a estudiar si s'ha de fer, l'estudi de contactes de mitjana prioritat.

Els contactes d'alta prioritat s'estudiaran el més aviat possible, preferiblement dins dels 7 dies després de la identificació del cas índex i aplicar el període de finestra de 12 setmanes per tornar a repetir l'estudi en els negatius



CURS AULA

Estudi de Contactes

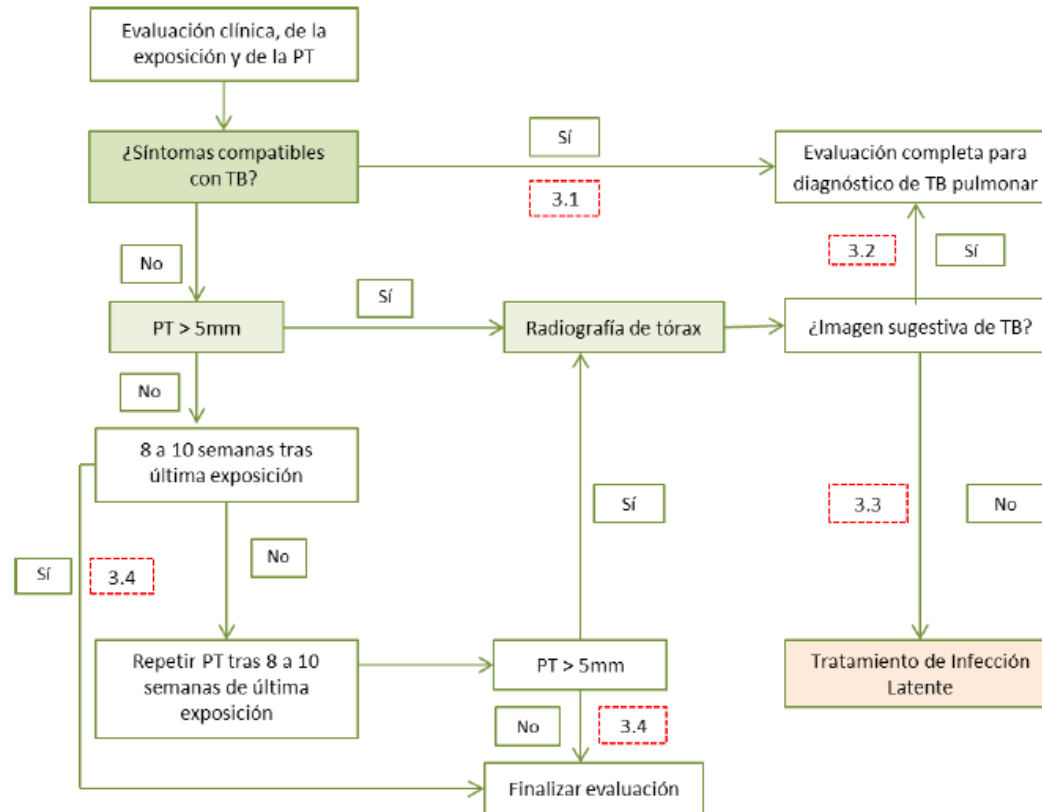


(* Si han passat més de 12 setmanes des de la darrera exposició al cas índex, cal actuar com si fos la segona P¹)

CURS AULA

Estudi de Contactes

Figura 4. Evaluación y tratamiento de contactos de prioridad alta y media (población adulta inmunocompetente e infantil ≥ 5 años)



3.1 Ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de TB se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. **3.2** Ante una radiografía de tórax con una imagen sugestiva de TB en una persona con una PT positiva (aún en ausencia de síntomas) se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. **3.3** Ante una radiografía de tórax dentro de la normalidad (o sin imagen sugestiva de TB) en una persona con una PT positiva (aún en ausencia de síntomas) se debe iniciar tratamiento de infección latente. **3.4** Se finalizará el estudio si la PT es < 5 mm (en ausencia de clínica y con radiografía normal) y hayan pasado más de 8 semanas tras la última exposición o si una segunda PT es < 5 mm a las 8 semanas tras la última exposición.

Fuente: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis⁶¹.

CURS AULA

Estudi de Contactes Cas Clínic

Sra. de 56 anys esposa d'un pacient ingressat a l'hospital diagnosticat de TB pulmonar bacil.lífera.
Li ha recomanat acudir al seu Metge de Família.

Què cal fer ?

CURS AULA

Estudi de Contactes

L'objectiu del TITL és disminuir el risc de desenvolupar malaltia en un futur. És sobretot important en infeccions recents, per ser els dos primers anys després de la infecció el període on més risc de progressió de malaltia existeix.

El tractament no genera immunitat per infeccions futures. L'efectivitat està entre 60 i 90% i depèn sobretot del compliment.

A tots els contactes infectats (PT positiva) que es trobin fent l'estudi de contactes delimitat correctament i en els que s'ha descartat malaltia estaria indicat valorar el TITL, especialment els contactes menors de 65 anys



CURS AULA

Estudi de Contactes

Tractament Infecció Tuberculosa

Tabla 1. Recomendaciones para Tratamiento de infección tuberculosa

Régimen*	Dosis por Kg. de peso	Dosis máxima
Diario con H 6 - 9 meses	Adultos 5mg Niños 10 mg (rango 7-15 mg)	300 mg.
Diario con R 3 - 4 meses	Adultos 10 mg Niños 15 mg (rango 10-20 mg)	600 mg.
Diario con H y R 3 4 meses	Isoniacida: Adultos 5mg; Niños 10 mg (7-15 mg) Rifampicina: Adultos 10 mg; Niños 15 mg (rango 10-20 mg)	Isoniacida 300 mg. Rifampicina 600 mg.
Semanal con Rifapentina** e H 3 meses (12 dosis)	Isoniacida: En \geq 12 años 15 mg; entre 2-11 años 25 mg Rifapentina: 10-14 kg: 300 mg 14,1-25 kg: 450 mg 25,1-32 kg: 600 mg 32,1-50 kg: 750 mg > 50 kg: 900 mg	Isoniacida 900 mg. Rifapentina 900 mg.

* En niños: Régimen diario con H: 6 O 9 MESES; Diario con R: 4meses; Diario con HR:3 meses

** No se comercializa en España

CURS AULA

Estudis de contactes TB-MR

Els resultats de susceptibilitat als diferents règims terapèutics de M. Tuberculosi del pacient índex són necessaris per seleccionar o modificar el règim de tractament pel contacte exposat.

Si la resistència és únicament a isoniazida (H) l'opció terapèutica es de quatre mesos de **rifampicina (4R)**.

Si presenta una resistència addicional a la rifampicina constitueix la tuberculosi multiresistent TB MDR.

Els règims de tractament en aquets casos són poc tolerats i la seva eficàcia **no** ha estat provada pel qual la recomanació general és no tractar i derivar un centre de referència. En general tenen que ser **monitoritzats** al menys durant **2 anys després de la exposició**.



Curs Aula Vacuna BCG

- × Vacuna viva atenuada, a partir de *M Bovis*, feta servir des de 1921 per la prevenció de la tuberculosi.
- × La OMS recomana el seu ús en països d'alta incidència de tuberculosi, en neonats sans.
- × Alguns països de baixa incidència del nostre entorn vacunen als fills d'immigrants procedents de països d'alta incidència.
- × Les persones a vacunar no han d'estar infectades de TB (PT o Igra neg).
 - × [BCG World Atlas \(bcgatlas.org\)](http://bcgatlas.org)

Curs Aula

Vacuna BCG

x [FICHA TECNICA VACUNA BCG 0,75 mg/ml POLVO Y DISOLVENTE PARA SUSPENSION INYECTABLE \(aemps.es\)](#)

3.4.1.a) Recomendaciones de utilización de la vacuna BCG en España

- No se recomienda la vacunación sistemática, teniendo en cuenta que España es un país de baja incidencia de TB.
- Deberá valorarse de manera individual la administración de BCG en niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles y a trabajadores sanitarios en contacto frecuente con enfermos tuberculosos o sus muestras biológicas.
- Las personas a vacunar no deben estar infectadas (PT o IGRA negativo) ni presentar contraindicaciones para la vacunación.
- Con el objetivo de control y prevención de la TB importada, se valorará de manera individual la vacunación de los menores de 5 años, hijos de inmigrantes de países de alta incidencia (≥ 40 casos por 100.000 habitantes) que vuelvan a su país de origen para permanecer más de 3 meses o que previsiblemente vayan a viajar al país de manera repetida durante la infancia, si no pudieran aplicarse otras medidas de control. La vacunación deberá administrarse dos meses antes del viaje.
- En hijos menores de 5 años de cooperantes o trabajadores que acudan a estos países, si no están vacunados previamente, son PT negativos y van a convivir con población local durante más de tres meses, también se valorará la administración de vacuna BCG⁶⁷.

CURS AULA
Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària
Immigrants recents



CURS AULA

Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària Immigrants recents

Realitzem una primera visita a un menor no acompanyat per revisió mèdica.

Quin tipus de cribratge realitzarem envers la TB ? Per què ?

Donat el major ris de TB s'hauria d'oferir la detecció d'ITL a totes les persones **immigrades <35 anys** amb \leq dos anys de residència procedents de països amb una elevada incidència ($>100/100.000$ hab.)
(cal tenir cura dels viatges a aquests països de <5anys)

A més dels EC, malalts immunodeprimits, els immigrants i refugiats haurien de ser una prioritat en el control de la ITL.



CURS AULA
Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària
Immigrants recents

Quina és la prova de cribratge ? Quan es considera positiva ?

La PT

Es considera positiva $\geq 10\text{mm}$

Què farem amb els vacunats per BCG ?

En els pacients vacunats amb BCG es podria valorar la utilització dels IGRAs si la PT es positiva per confirmar o descartar la ITL.

Si la PT $\geq 15\text{mm}$ no caldria la realització IGRAs



CURS AULA
Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària
Immigrants recents

TITL. Quin tipus de tractament ?

isoniazida durant 6 meses o 9 meses

rifapentina i isoniazida setmanals durant 3 mesos

isoniazida i rifampicina durant 3 o 4 mesos

rifampicina sola 3 o 4 mesos

Sempre descartar TB activa abans de TITL iiii



