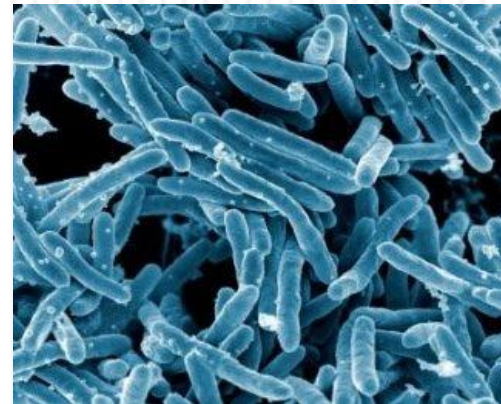
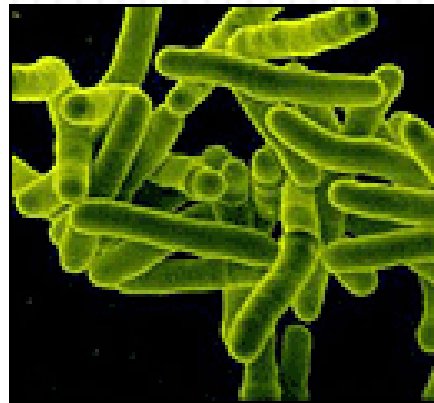


CURS AULA CAMFiC. TUBERCULOSI



Anna Ferrer Traid, Carmen Ros Bertomeu

Octubre 2022

The Other Pandemic: Why TB Deserves Your Attention

Published August 15, 2022

By **Anna Es Winny** (<https://www.globalhealthnow.org/contributor/annaes-winny>)

HEALTH EQUITY | INFECTIOUS DISEASES | NEGLECTED DISEASES



Before COVID-19, another pandemic disease was killing nearly 1.5 million people a year, for decades, but attracting nowhere near the attention: tuberculosis.

<https://publichealth.jhu.edu/2022/the-other-pandemic-why-tb-deserves-your-attention>

IMPACTE DE LA COVID?

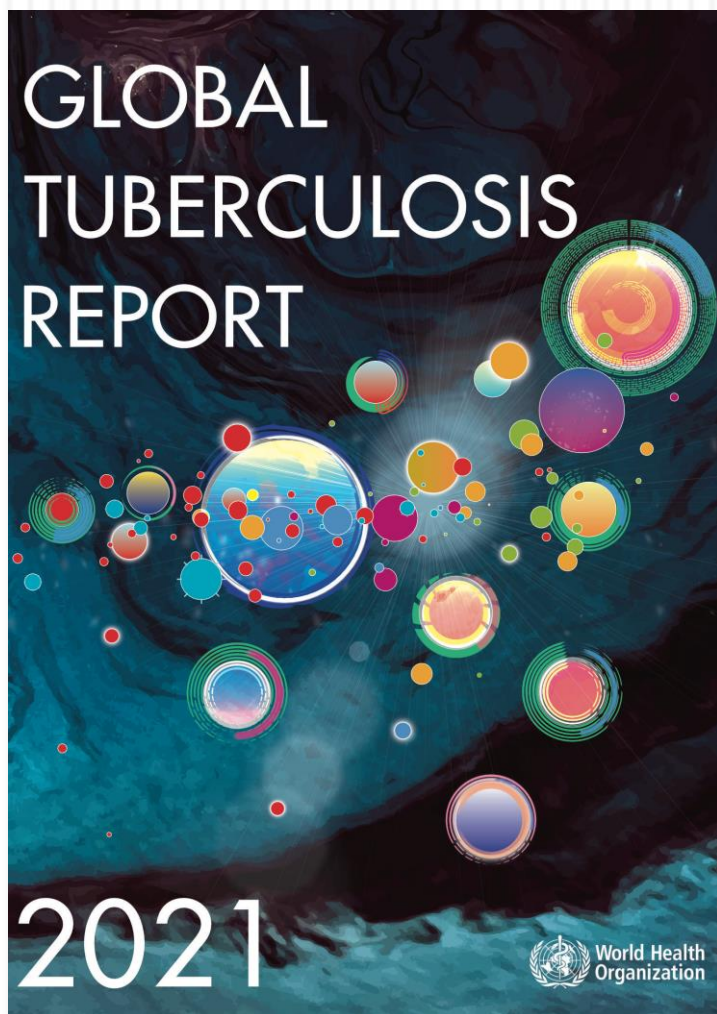


FIG. 2
Trends in case notifications of people newly diagnosed with TB by WHO region, 2016–2020

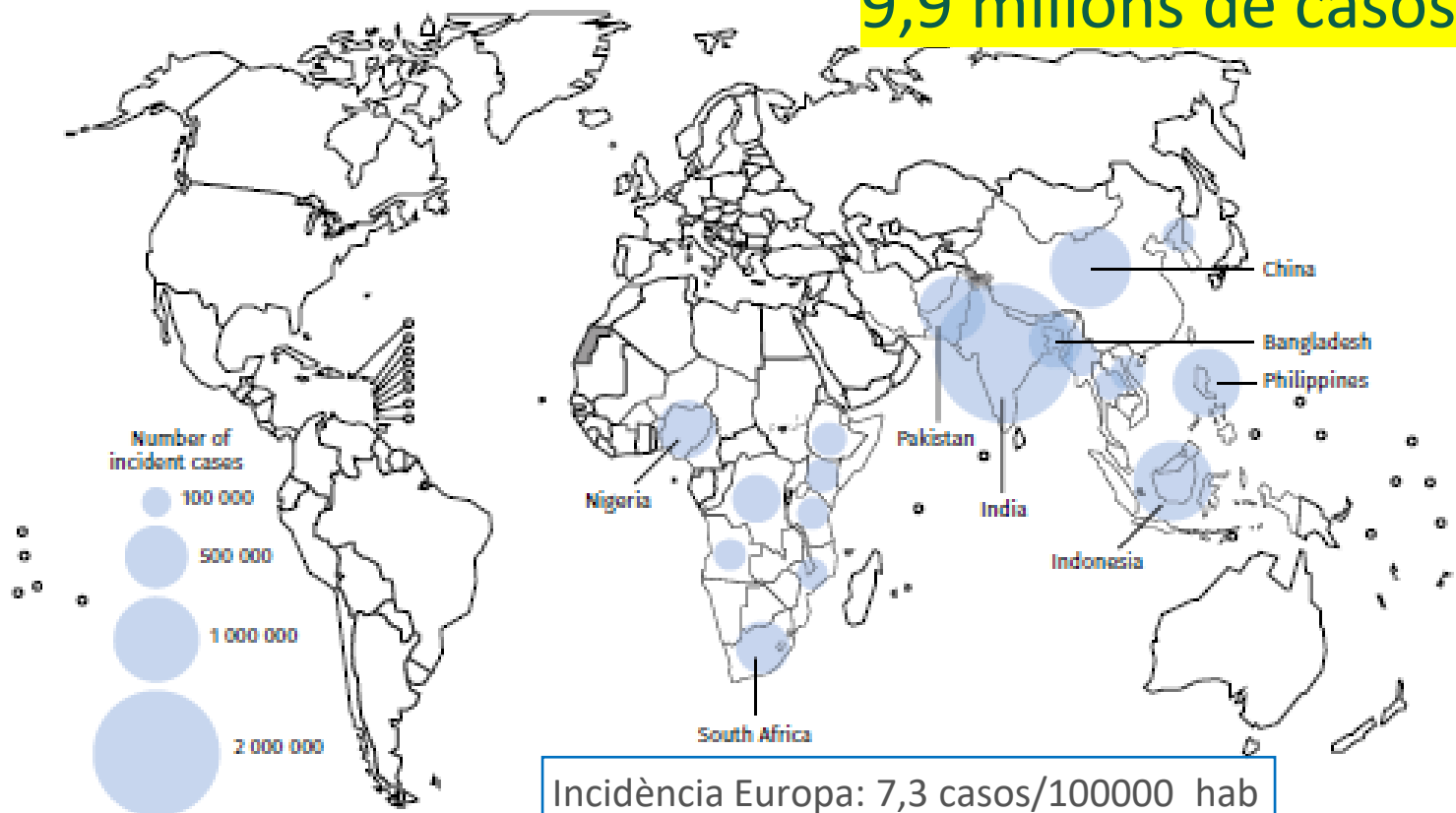


TUBERCULOSI

FIG. 11

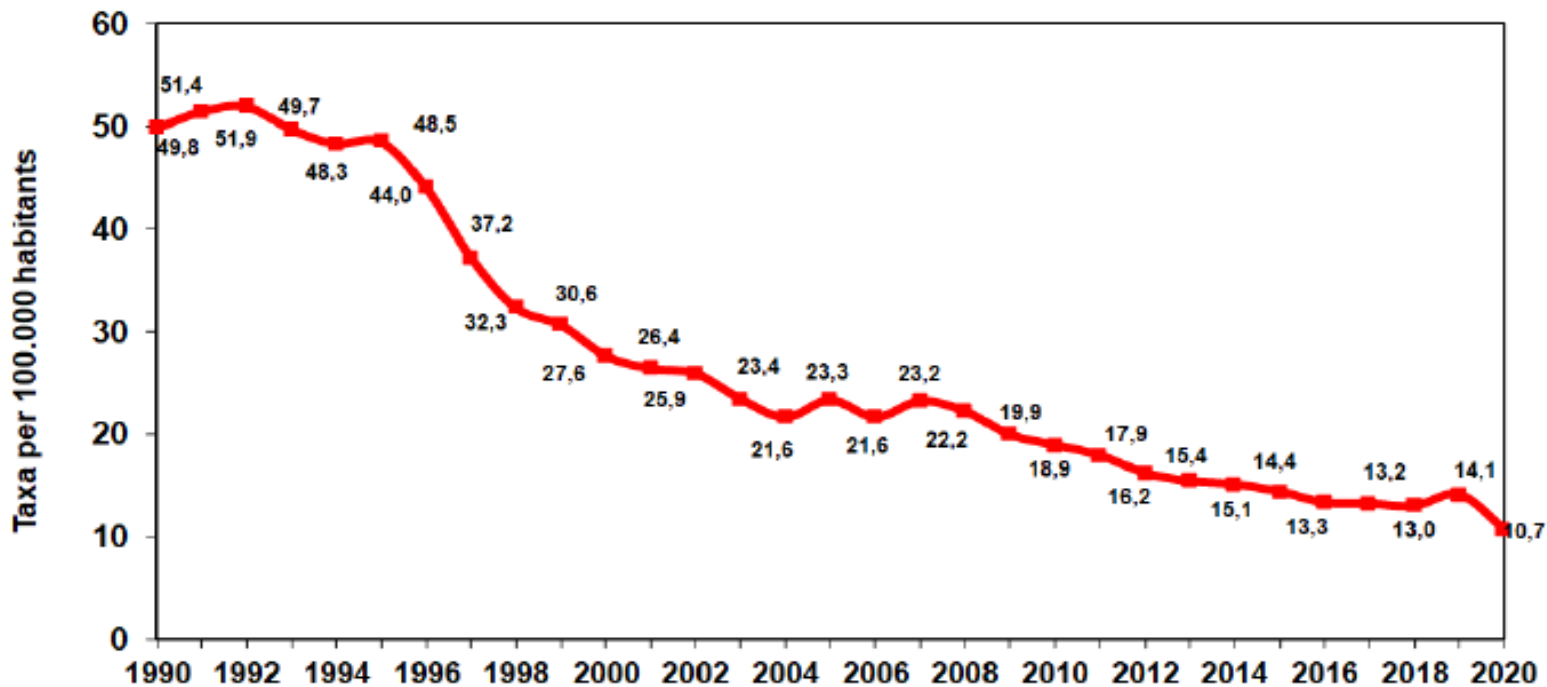
Estimated TB incidence in 2020, for countries with at least 100 000 incident cases

The eight countries that rank first to eighth in terms of numbers of cases, and that accounted for two thirds of global cases in 2020, are labelled.



TUBERCULOSI A CATALUNYA ANY 2020

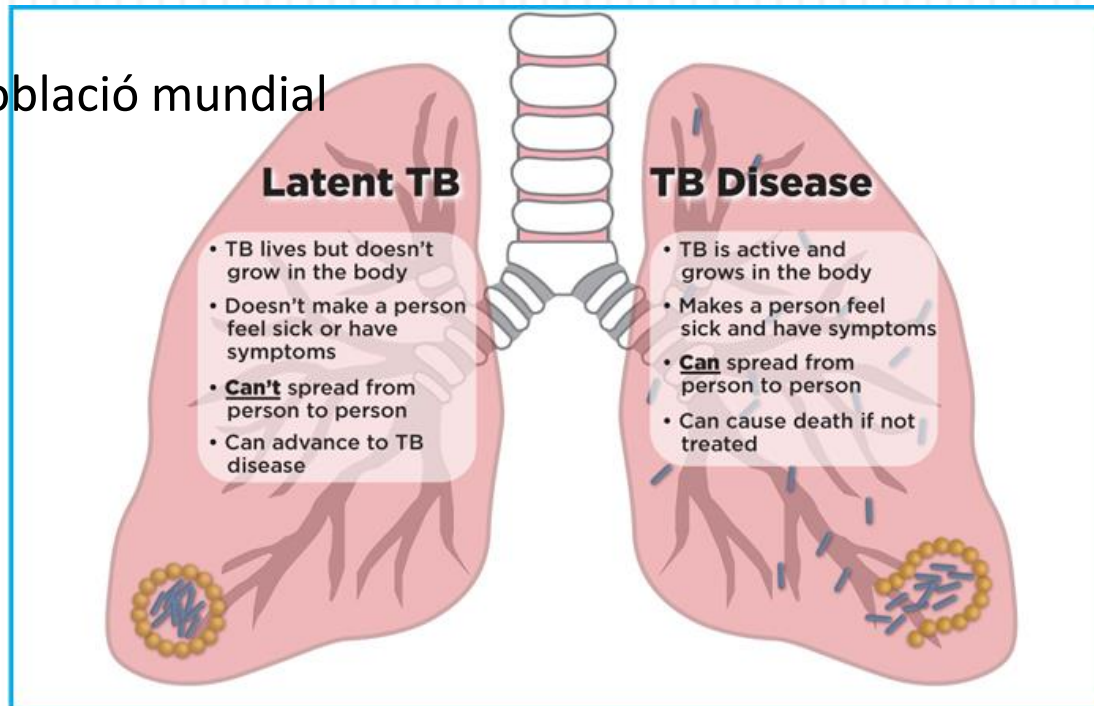
Figura 1. Evolució de la incidència de tuberculosi (Catalunya, 1990-2020)



INFECCIÓ VS MALALTIA TUBERCULOSA

x <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-tuberculosis-tb>

¼ població mundial



STOP TB

Tuberculosis (TB) **spreads through the air** from one person to another.

- TB germs spread when a person with infectious TB disease **coughs, speaks, or sings**.
- TB germs usually **attack the lungs** but can also move to any part of the body.



TB germs can live in the body **without making you sick**.

This is called **latent TB infection** or **inactive TB**.

- TB germs can live in your body for years without causing symptoms. Without treatment, **inactive TB can develop into active TB disease and make you sick**.
- If you have inactive TB, you can take TB medicine to **prevent the development of active TB disease** even if you do not feel sick.

If your body cannot stop TB germs from growing, **you develop active TB disease**.

- You may **feel sick** and **spread TB germs** to your family, friends, and others around you.
- You need to **take and finish all your TB medicine** to help you feel better and prevent other people from getting sick.

Symptoms of active TB disease:



Cough lasting 3+ weeks



Coughing up blood or sputum (phlegm from deep inside the lungs)



Chest pain



Weakness or fatigue



No appetite



Weight loss



Fever and/or chills



Night sweats



Take and finish all of your TB medicine to **kill TB germs and STOP TB!**



UK Health Security Agency



THINK TB

Not every cough is COVID

**Without treatment,
1 in 10 people with
latent TB infection will
get active TB disease.**

**Start a conversation with
your patients today.**



**THINK
TEST
TREAT** **TB**

**THINK
TEST
TREAT** **TB**

**Start the
conversation
about TB with
your patients
today.**

**Prevent TB in
your community.**



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

Infecció pel *Mycobacterium tuberculosis*
Sensibilitat al micobacteri

Antígens tuberculina →



Reacció d'immunitat

La reacció tuberculínica (RT)



Punció intradèrmica



**Formació d'una
pàpula**



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

TÈCNIQUES DIAGNÒSTIQUES (PT)



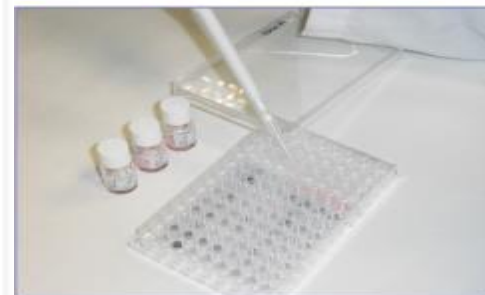
TÈCNIQUES DIAGNÒSTIQUES “IN VITRO”: IGRA’s

Prova Tuberculina



Consulta → Laboratori
Diagnòstic més precís

IGRAS



TÈCNIQUES DIAGNÒSTIQUES “IN VITRO”: IGRA’s

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



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



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



Major especificitat (no afectada per BCG). Redueix innecessàries profilaxis

En persones amb immunodepressió (infectades pel VIH i amb un recompte de limfòcits T CD4 inferior a $200 \times 10^6/l$ o amb teràpia immunosupressora), les proves IGRA són més específiques i més sensibles

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



TRACTAMENT INFECCIÓ TUBERCULOSA

**Tractament preventiu
(TITL, Quimioprofilaxi)**

- Evitar infecció (QP)**
- Evitar malaltia (TITL)**

INDICACIONS. Què busquem

- × Qualsevol individu exposat a un malalt amb TB contagiosa i/o en situació de risc i de desenvolupar una tuberculosi per la seva patologia de base.
- × Que tingui un resultat positiu en les proves de cribratge
- × Que NO tingui malaltia tuberculosa en el moment d'iniciar el tractament (ni clínica ni signes radiològics compatibles)
- × Que estigui disposat a completar el tractament
- × Que no tingui contraindicacions a la medicació

CRIBRATGE I TRACTAMENT. Grups de risc



Recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut per al cribratge de la infecció tuberculosa latent en països desenvolupats amb incidència de tuberculosi és < de 10 casos per 100.000 habitants

<p><u>Grup A.</u></p> <p><u>Realitzar sempre el cribratge sistemàtic</u></p>	<ul style="list-style-type: none">• Persones infectades pel VIH.• Adults i nens en contacte amb malalts amb TB pulmonar<ul style="list-style-type: none">• Pacients que inicien teràpia biològica• Malalts en teràpia renal substitutiva• Persones que es preparen per rebre transplantaments d'òrgans sòlids o hemàtics<ul style="list-style-type: none">• Pacients amb silicosi
<p><u>Grup B.</u></p> <p><u>Considerar cribratge sistemàtic en funció de l'epidemiologia local i els recursos disponibles</u></p>	<ul style="list-style-type: none">• Interns a les presons• Personal sanitari• Immigrants procedents de països amb alta carrega de TB<ul style="list-style-type: none">• Persones sense sostre• Consumidors de drogues il·legals
<p><u>Grup C.</u></p> <p><u>No CAL realitzar el cribratge sistemàtic*</u></p>	<ul style="list-style-type: none">• Diabètics• Persones amb consum d'alcohol de risc<ul style="list-style-type: none">• Fumadors• Persones amb pes insuficient (IMC????)

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*).

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



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

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

Resultat indeterminat: repetir.

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)

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

H: 5mg /kg/dia
Dosi màx 300mg

R: 10 mg/kg/dia
Dosi màx 600 mg

Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària

Estudi de Contactes



Estudi de Contactes

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

PLAN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

Marzo 2019



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...



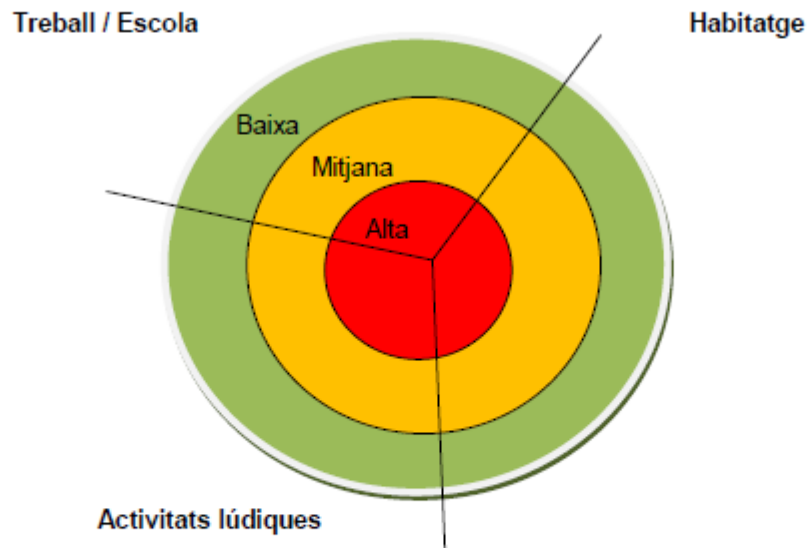
ESTUDI DE CONTACTES-Objectius

- 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



METODE. 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

TEMPUS ESTUDI DE CONTACTES

Estudi immediat (7 dies) dels contactes d'alta prioritat

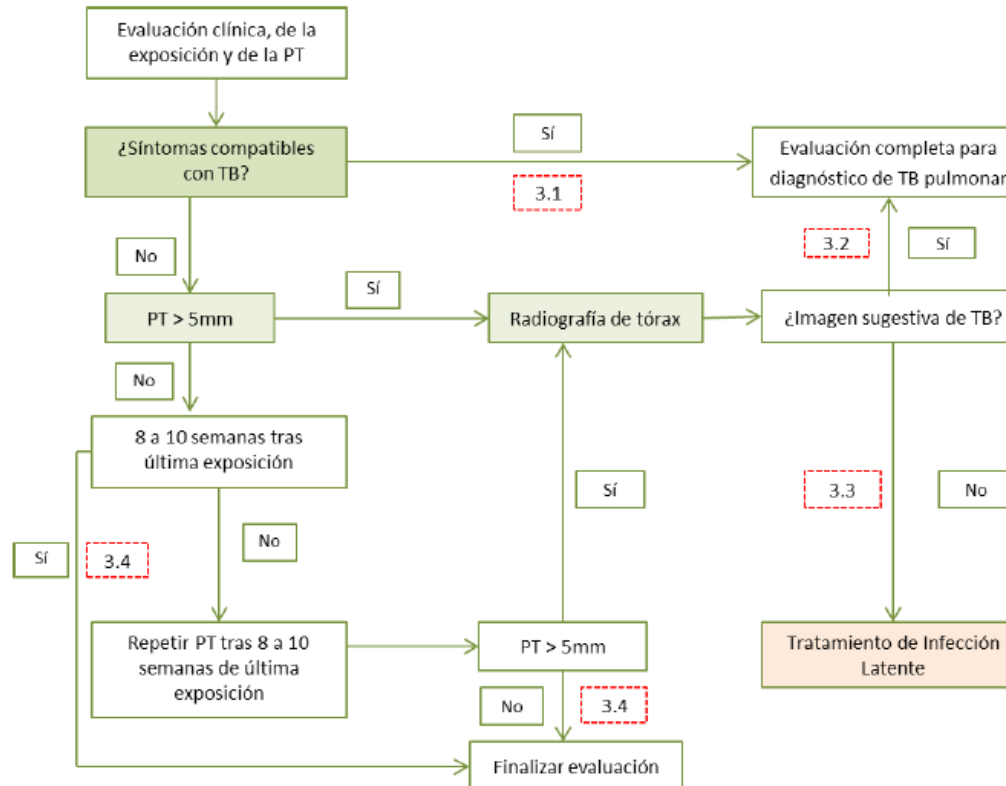
L'estudi s'ha de començar pels **contactes d'alta prioritat** i només quan aquest estigui fet i valorat es passarà a estudiar si s'ha de fer, l'estudi de contactes de mitjana prioritat. **Aplicar el període de finestra de 12 setmanes per tornar a repetir l'estudi en els negatius**



CURS AULA

Estudi de Contactes

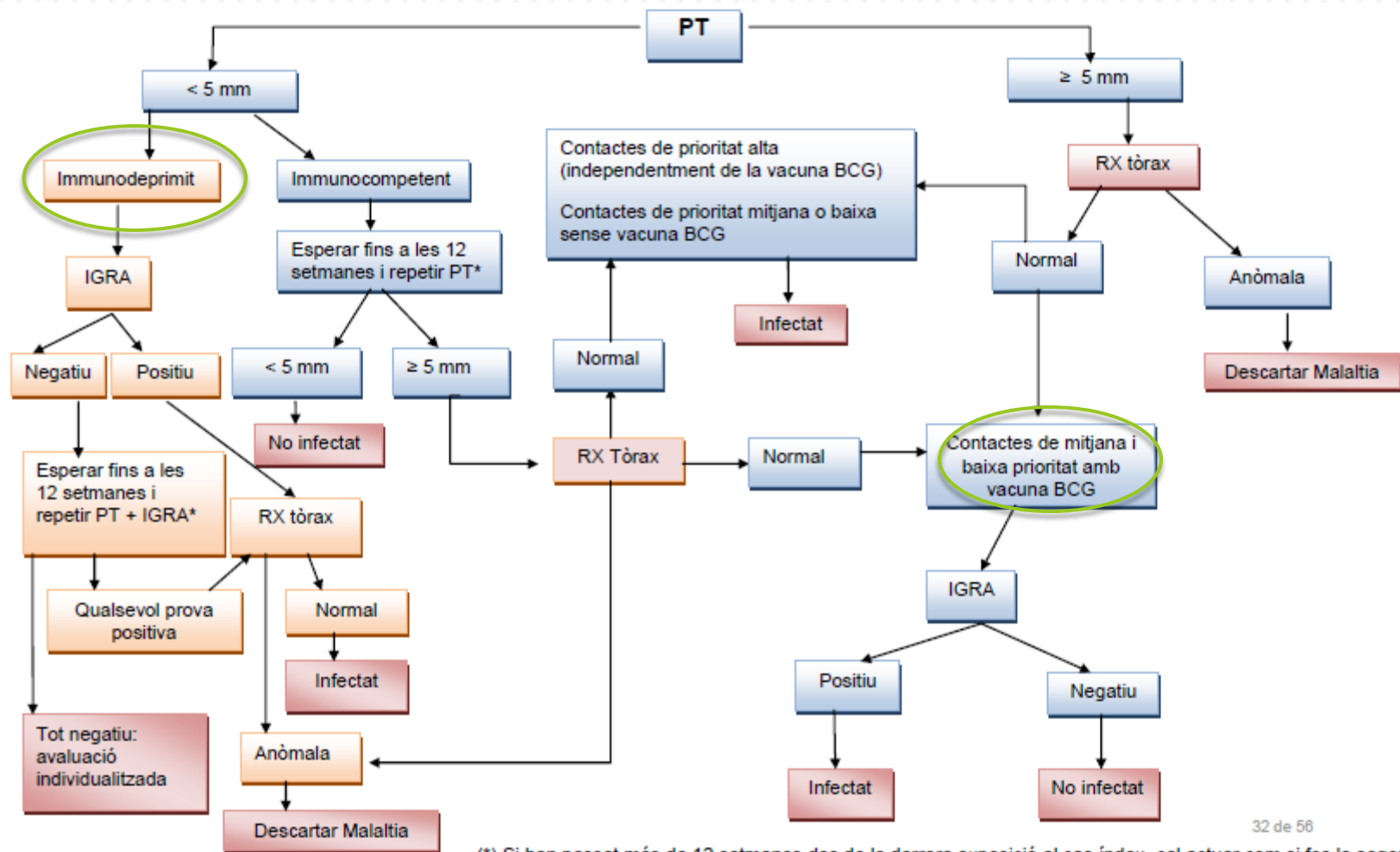
Figura 4. Evaluación y tratamiento de contactos de prioridad alta y media (población adulta inmunocompetente e infantil ≥ 5 años)



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.

Algoritme protocol a Catalunya



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

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?

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



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

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 és 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 aquests 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 ha de ser **monitoritzats** almenys durant **2 anys després de l'exposició**.

Vacuna BCG

- × Vacuna viva atenuada, a partir de *M Bovis*, feta servir des de 1921 per la prevenció de la tuberculosi.
- × L'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).
- × Unidosi, no cal revacunar. 0,1 ml. (0,05 en menors d'un any)
 - × [BCG World Atlas \(bcgatlas.org\)](http://bcgatlas.org)

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.

Punts d'intervenció des de l'Atenció Primària

Immigrants recents



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.



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 és positiva per confirmar o descartar la ITL.

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

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





Moltes gràcies