



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# CRIBRATGE DE TUBERCULOSI EN IMMIGRANTS AL BARRI DE LA BARCELONETA. CIUTAT VELLA

TESI DOCTORAL PRESENTADA PER JOSEP MARIA BELLMUNT I BARDAS PER OPTAR AL  
GRAU DE DOCTOR PER LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.  
DEPARTAMENT DE MEDICINA. PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA. ANY 2016.  
DIRECTORS DE TESI: DR. JOAN CARLES PEDRO-BOTET MONTOYA I DR. JOAN CAYLA I  
BUQUERAS. TUTOR: DR. JOAN CARLES PEDRO-BOTET MONYOYA.

*Als meus pares Josep Maria i Maria Teresa, que sempre m'han animat a l'estudi i a la superació i m'han ensenyat a no defallir.*

*Als meus fills Gerard i Carla que són un estímul continuat i raó de vida.*

*A la meva parella, la Carme Teixidó Lores, que m'ha donat suport en tot moment, m'ha encoratjat a seguir endavant quan dubtava, i també m'ha ajudat en l'elaboració de gràfiques i la presentació del treball.*

## AGRAÏMENTS

Al meu director de tesi, el Dr. Joan Carles Pedro-Botet, pel seu mestratge, per haver-me animat en tot moment a realitzar aquesta tesi i per la seva capacitat per a fer més senzill el que semblava complex. La meva admiració pel seu immens coneixement mèdic, pel seu rigor metodològic que m'ha transmès continuadament, per ser un gran metge i per la seva actitud vital i disposició cap a mi.

Al meu tutor, el Dr. Joan Cayla, per haver-me encomanat la passió per l'estudi de la tuberculosi, per la confiança que ha mostrat en tot moment en el projecte, i pels seus savis consells per a poder dur a terme el meu treball. Ell és l'ànima del Departament d'Epidemiologia de l'Agència de Salut Pública de Barcelona, i un referent estatal i mundial en l'estudi i el control de la tuberculosi.

Als meus companys del CAP Barceloneta, sense els quals no hagués estat possible la realització d'aquesta tesi, per la seva professionalitat i la seva col·laboració. El meu agraïment a la direcció del centre per haver-me ajudat a la implementació del programa, al servei de recepció i al servei d'infermeria. Gràcies a tots ells, i especialment a la

directora del centre, l'Elena Martínez, a la referent de recepció la Carol Nogueira, i un record especial per la tasca de l'Imma Godoy del servei d'infermeria.

Agrair la contribució del personal del Servei de Radiologia de l'Hospital del Mar, especialment els metges de radiologia toràcica, que des del primer moment van mostrar-se disposats a col·laborar per poder dur a terme el programa, i per la seva predisposició en resoldre qualsevol dubte que els hi plantejava.

Al Dr. Juan José Chillarón, del Servei d'Endocrinologia de l'Hospital del Mar, per haver-me assessorat en la part de metodologia estadística de l'estudi.

A la Francesca Sánchez, metgessa adjunta del servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital del Mar, per haver-me donat suport en tot moment.

A la Dra. Àngels Orcau, de l'Agència de Salut Pública de Barcelona, per la seva col·laboració en relació a les dades de prevalença i incidència de la malaltia.

# ACRÒNIMS

ABS: Àrea Bàsica de Salut

ADN: Àcid desoxiribonucleic

AP: Atenció Primària

BCG: Bacil de Calmette- Guerin

CAP: Centre d'Atenció Primària

CFP-10: *Culture filtrate protein 10kDa*

E: Etambutol

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

ELISPOT: Enzyme-Linked ImmunoSpot

ESAT-6: *Early secreted antigen 6kDa*

ETODA: Tractament directament observat

FDA: *Food and Drug Administration*

IFN-G: Interferó gamma

IGRA: *Interferó Gamma Release Assay*

IL 1: Interleucina 1

H: Isoniazida

HTA: Hipertensió Arterial

ITL: Infecció tuberculosa latent

MAC: Mycobacterium Aviam Complex

MMPs: Metal·loproteases de matriu

MNT: Micobcateris no tuberculosos

MTR: Multiresistència

MESH: *Medical Subjects Headings*

ODM: Objectius de Desenvolupament del Mil·lenni

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAS: Àcid paraaminosalicílic

PCR: Reacció en cadena de la polimerasa

PPD: Derivat proteic purificat

QFN-G-IT: *Quantiferon Gold in Tube*

R: Rifampicina

RNA: Àcid ribonucleic

Rx: Radiologia

REC: Repositori Epidemiològic de Catalunya

SIDA: Síndrome de la Immunodeficiència Humana

TB: Tuberculosi

TB-MDR: TB multidrogoresistent

TITL: Tractament infecció tuberculosa latent

TNF: Factor de necrosi tumoral

UAU: Unitat Atenció a l'Usuari

VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana

VHC: Hepatitis C

XDR-TB: Multidrogoresistència expandida a la TB

Z: Pirazimamida

# ÍNDEX

Acrònims.....5

## 1. INTRODUCCIÓ:

1.1	Historia de la Tuberculosi.....	12
1.2	Micobacteris.....	16
1.2.1	El <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	17
1.2.2	Altres micobacteris.....	18
1.3	Epidemiologia.....	20
1.3.1	Reservori.....	20
1.3.2	Font.....	20
1.3.2.1	.Factors que porten a la malaltia.....	21
1.3.3	Mecanismes de transmissió.....	22
1.3.4	Factors condicionants i que faciliten la transmissió.....	24
1.4	La infecció.....	25
1.4.1	Diagnòstic de la infecció tuberculosa latent.....	25
1.4.1.1	La prova de la tuberculina.....	26
1.4.1.2	Limitacions de la prova de tuberculina.....	27
1.4.1.3	Interpretació de la prova de la tuberculina.....	28



<b>1.4.2</b>	Noves tècniques <i>in vitro</i> per detectar la infecció:	
	<i>Interferó gamma release assays</i> (IGRA).....	29
<b>1.4.2.1</b>	Avantatges dels IGRA.....	30
<b>1.4.2.2</b>	Diferències IGRA <i>versus</i> PPD.....	31
<b>1.4.3</b>	Altres mètodes per diferenciar infecció latent de malaltia activa.....	31
<b>1.5</b>	La malaltia tuberculosa.....	33
<b>1.5.1</b>	Expressió clínica.....	33
<b>1.5.2</b>	Diagnòstic.....	38
<b>1.5.2.1</b>	Radiològic.....	40
<b>1.5.2.2</b>	Tècniques microbiològiques per al diagnòstic de la Tuberculosi.....	41
<b>1.6</b>	El Tractament de la tuberculosi.....	42
<b>1.6.1</b>	Fàrmacs de primera línia.....	44
<b>1.6.2</b>	Altres fàrmacs i multiresistència.....	48
<b>1.6.3</b>	Dosis.....	49
<b>1.6.4</b>	Combinacions a dosis fixes.....	49
<b>1.7</b>	L'estudi de contactes.....	50
<b>1.7.1</b>	A qui cal estudiar.....	50
<b>1.7.2</b>	Factors a considerar a l'inici de l'estudi de contactes.....	51
<b>1.7.3</b>	Priorització.....	52
<b>1.7.4</b>	Metodologia. Tuberculina <i>versus</i> IGRA.....	52
<b>1.7.5</b>	Quimioprofilaxi.....	53
<b>1.7.5.1</b>	Definició i objectius.....	53

1.7.5.2	Tipus de quimioprofilaxi.....	53
1.7.5.2.1	La quimioprofilaxi primària.....	53
1.7.5.2.2	La quimioprofilaxi secundària.....	54
1.7.5.2.3	L'esquema terapèutic.....	55
1.8	La situació actual de la tuberculosi.....	56
1.8.1	La situació general de la tuberculosi al món.....	56
1.8.2	La tuberculosi a Catalunya.....	59

## 2. TUBERCULOSI I IMMIGRACIÓ

2.1	La tuberculosi entre el col·lectiu d'immigrants de països de risc.....	63
2.2	Tuberculosi importada o adquirida després de l'arribada al nou país? .....	65
2.3	Situació actual de les estratègies recomanades per a identificar la tuberculosi i la infecció tuberculosa latent entre els col·lectius de risc.....	68
2.4	L'Atenció Primària en la recerca d'immigrants amb afectació per tuberculosi.....	71

## 3. HIPÒTESI DE TREBALL.....74

## 4. OBJECTIUS

4.1 Objectiu principal.....	78
4.2 Objectius secundaris.....	78

## 5. PACIENTS I MÈTODES

5.1 Marc geogràfic de l'estudi i població de referència.....	79
5.2 Situació actual de la tuberculosi a Ciutat Vella i a la Barceloneta.....	82
5.3 Preparació prèvia a la posta en marxa del programa.....	86
5.4 Mostra.....	88
5.5 Projecte sostenible.....	88
5.6 Metodologia de treball.....	89
5.7 Algoritmes de treball.....	90

## 6. RESULTATS

6.1 Antecedents.....	97
6.2 Exploracions complementàries realitzades.....	99
6.2.1 Prova de la tuberculina.....	99
6.2.2 Radiologia de Tòrax.....	100
6.2.3 IGRA.....	101
6.3 Altres diagnòstics o sospites diagnòstiques.....	102

6.4	Distribució per avaluació de resultats.....	103
6.5	Consideració de pacient amb Infecció tuberculosa latent per a l'estudi.....	103
6.6	Casos de tuberculosi.....	104
6.7	Casos d'Infecció tuberculosa Latent.....	105
6.8	Relació IGRA-PPD.....	107
6.9	Mesura PPD + i relació amb IGRA.....	108
6.10	Classificació en funció de resultats.....	110

## 7. DISCUSSIÓ

7.1	Avaluació de la dificultat de la posta en marxa d'un programa de cribratge de tuberculosi a l'Atenció Primària.....	113
7.2	Característiques pròpies del programa.....	115
7.3	Adherència al programa.....	116
7.4	Detecció de casos de tuberculosi i d'Infecció tuberculosa Latent.....	117
7.5	Limitacions i fortaleses del programa. Recomanacions finals.....	120

## 8. CONCLUSIONS.....

## 9. BIBLIOGRAFIA.....

## 10. ANNEXES.....

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1 HISTÒRIA DE LA TUBERCULOSI

De la TB, coneguda amb d'altres noms (tisi, plaga blanca), se'n té coneixement històric fa molts segles. Els primers indicis de la seva presència en humans podrien remuntar-se al neolític, i s'ha demostrat la presència de *Mycobacterium tuberculosis* i un *Mycobacterium* africà tipus *bovis* en tombes de l'Imperi Mitjà Egipci (entre els anys 2050 i 1650 aC), i l'afectació òssia per micobacteris (mal de Pott) s'ha trobat en fragments d'ADN d'esquelets de 5.400 anys d'antiguitat (2) també a l'antic Egipte, on s'han aïllat fragments d'ADN compatibles amb una seqüència de mycobacterium original (*M. tuberculosis*, *M. bovis* o antics micobacteris).

Posteriorment a l'Antiga Grècia ja es té coneixement més clar dels símptomes de la malaltia tuberculosa. Heròdot (484 aC - 425 aC) relata la malaltia en un dels generals de l'exèrcit de Xerxes, en el llibre VII del seu *Historiae*. Hipòcrates (460 aC- 370 aC), i també en descriu casos clars en el seu "Tractat sobre les malalties". La denomina Tisi (*phythisis*), encara que sota aquest concepte sembla englobar altres malalties a part de la TB.

Durant l'època romana, el metge grec, Galeno de Pergamo (131- 201) es assenyalat com el primer en suggerir la seva

contagiositat. Un altre metge que es relaciona amb descripcions molt clares de la TB és Areteu de Capadòcia (segle I dC) (4) sobretot en la part de les hemorràgies pulmonars.

A l'edat mitjana hi ha pocs avenços i es segueixen una mica els postulats de l'època grega i romana.

Entre els segles XVII i XVIII la TB arriba a la seva màxima extensió. Richard Morton (1637-1698) (4) és l'autor de "Phthisiologia, seu Exercitationes de phthisi, tribus libris comprehensae, el primer en descriure que els tubercles sempre estan presents en la forma pulmonar de la tisi.

Un altre pas endavant va venir de la mà del metge francès, René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) (5) que el 1816, va inventar l'estetoscopi. Amb el seu tractat sobre *Mediate* (A *Mediate* auscultació), Laënnec és considerat el pare de l'auscultació clínica, i entre d'altres malalties pulmonars va descriure la tisi o TB.

La TB era una patologia freqüent a l'època de Laënnec. Quan Laënnec va ser nomenat metge a l'Hospital Necker de París, va comparar les seves observacions amb les troballes *postmortem* de les seves autòpsies, on va poder veure que els pulmons dels pacients tuberculosos eren plens de líquid i pus i que estaven cavitats.

Va ser Jean-Antoine Villemin (1827-1892) (6), el primer metge francès que el 1869 va mostrar que la TB era una

malaltia infecciosa, inoculant el material purulent d'humans Infectats a conills de laboratori. Va publicar les seves conclusions al seu tractat *Études sur la Tuberculose*.

Va ser finalment el metge prussià, Robert Koch (1843-1910) (7), el que el 1882, aplicant un nou mètode de tinció als pacients amb TB, identifica per primera vegada l'agent causant de la malaltia i posteriorment l'aïlla: el *M. tuberculosis*, o bacil de Koch, en honor seu. Koch havia treballat prèviament en el carboncle, una malaltia del bestiar domèstic que es transmet a l'home. A partir de la seva col·laboració amb el director de l'Institut de Fisiologia Vegetal, Ferdinand Cohn, va desenvolupar experiència en mètodes de cultiu de mostres de teixits. Així i el 18 d'agost de 1881 va poder tenyir i veure per primer cop el bacil de la TB. Va ser mentre observava com en una mostra de tubercles recents tenyits amb blau de metilè, apareixien unes estructures de forma allargada, que només s'observaven si aplicava el colorant. Quan hi va afegir marró de Bismarck les estructures encara es veien més clares i brillants.

Posteriorment, Koch va poder incubar-lo en sèrum sanguini coagulat. Finalment va inocular cultius en conills, i va observar com morien amb els símptomes de la TB. I finalment va poder obtenir dels seus cadàvers noves mostres de bacil.

Va publicar les seves conclusions a la Societat Fisiològica de Berlín, el 24 de març de 1882, en una ponència amb el nom de “*Über Tuberculose*”. En aquesta data se celebra anualment el Dia Mundial de la TB.

Posteriorment, els metges alemanys Franz Ziehl i Friedrich Neelsen, perfeccionen més el mètode de tinció de Koch, utilitzant una tinció de carbó - fucsina i fucsina bàsica, que es coneixerà com Tinció de Ziehl-Neelsen.

El 1902 a la Conferència Internacional de TB, celebrada a Berlín s'adopta la creu de Lorena com a símbol de la lluita contra la TB, i s'inicien campanyes de prevenció de la malaltia.

Un nou avenç va aparèixer el 1908 quan també Koch va crear un derivat proteic del bacil conjuntament amb el veterinari Camille Guérin (1872-1961) que va anomenar tuberculina. L'austríac Clemens Freiherr Von Pirquet (1874-1929) va fer les primeres proves, però per escarificació, i va ser Charles Mantoux (1877 – 1947) (8) qui la va utilitzar per via intradèrmica com a prova diagnòstica. Florence Seibert, el 1934, va establir la forma definitiva de proteïna purificada (PPD).

Al 1921 apareix una vacuna contra la TB ideada pels metges immunòlegs francesos Albert Calmette i Camille Guérin (9), a partir una partir d'una versió viva, però atenuada, del bacil del *M. bovis*.



Al 1944 Albert Schatz i Selman Waksman descobreixen el primer antibiòtic contra la malaltia, l'estreptomicina (S), a partir del fong *Streptomyces griseus*, que inhibeix el creixement del *Mycobacterium*. El 1952 apareix el primer gran antibiòtic específic contra la malaltia, la Isoniazida (H), que juntament amb l'aparició de la Rifampicina (R) als anys 60, aconseguen un notable índex de curació, i una disminució de la incidència de la malaltia.

L'aparició a finals dels anys 80 de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) afavoreix un augment de la prevalença i incidència de la patologia.

## 1.2 MICOBACTERIS

El gènere *Mycobacterium* està format per bacils immòbils i no esporulats de 3 a 5 µm de longitud, amb abundants grànuls citoplasmàtics. Són resistents a la tinció pels colorants comuns, però un cop tenyits són resistents a la decoloració per solucions alcohòliques d'àcids. Aquesta alcohol-resistència s'utilitza per la seva identificació, amb la tinció de Ziehl-Nielsen. Alguns són aerobis i d'altres microaeròfils. Presenten una estructura rica en lípids, entre el 20 i el 60%. El contingut de bases de guanina més citosina de la seva molècula d'Àcid desoxiribonucleic (ADN) és de 62 a 70 mols%. El gènere comprèn desenes

d'espècies, entre elles patògens primaris, oportunistes i sapròfits (10).

### 1.2.1. EL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

El *Mycobacterium tuberculosis* és un grup genèticament relacionat de bacils causants de la TB en humans i altres espècies que inclou: *M. tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. africanus*, *M. microtti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* i el bacil de Calmette Guérin (BCG) (11).

El *M. tuberculosis* és l'eubacteri que causa la major part dels casos de TB diagnosticats, però no l'únic. *M. bovis* (12,13) podria causar el 3% dels casos. Es creu que el progenitor del complex *M. tuberculosis* hauria estat un únic bacteri, i que el bacil humà pot haver estat derivat de la forma bovina després de la domesticació del bestiar. Però en tot cas altres estudis semblen indicar que la TB va evolucionar com un patògen humà propi, primer a l'Àfrica i posteriorment fora d'Àfrica fa aproximadament uns deu mil anys, i que els seus trets han estat modelats pel sistema immune (14). Això és important en termes de la immunitat i desenvolupament de vacunes, ja que la majoria de les proteïnes han de ser idèntiques en totes les soques. Així el genoma de *M. Tuberculosis* seria relativament jove en termes evolutius.

Els micobacteris del complex *M. tuberculosis* tenen una gran homogeneïtat en la seva seqüència de nucleòtids. La seqüència genòmica de *M. bovis* té més d'un 99,95% (15) de coincidència amb la de *M. tuberculosis*. Malgrat això el seu poder patogen, epidemiologia i hoste preferent són molt variables.

### 1.2.2 ALTRES MICOBACTERIS

Els micobacteris atípics, també anomenats micobacteris no tuberculosos (MNT), agrupen un nombre important d'espècies (unes 115). Encara que la majoria no són patògenes per als humans, una part sí que són causa de malalties, algunes de gravetat com el complex *M. avium* complex (MAC), el *M. kansasii*, el *M. fortuitum*, el *M. ulcerans* (16) o el *M. abscessus*, entre d'altres.

La incidència de patologies causades per aquests microorganismes han registrat un significatiu augment les darreres dècades, sobretot en malalts immunodeprimits (17) aprofitant que diferents components de l'embolcall cel·lular i enzims del micobacteri actuen sobre la resposta immune de l'individu, el que facilita la colonització en diversos teixits, encara que també hi ha descrits casos en individus no immunodeprimits (18).

La barrera cel·lular del micobacteri li confereix una especial resistència a l'acció d'àcids i àlcalis (19). Aquesta capa està formada per una part interna de peptidglicans i polisacàrids, i una capa externa de carbohidrats lípids i proteïnes, proveint de càrrega negativa la superfície del germen. Els àcids micòlics ajuden al reconeixement per part de receptors cel·lulars de l'hoste com a propis, i faciliten la seva entrada i creixement a la cèl·lula (20).

Així els trobem com causants de patologia a glàndules limfoides, com la limfadenitis cervical (21), o al pulmó induint pneumònies (22), especialment a fumadors i emfisematosos, infeccions a teixit ossi, provocant osteomielitis (23), associats a malalties autoimmunes com el Crohn (24), colonitzant teixits tous, o com agents causals d'infeccions cutànies (25) en ferides o en cateteritzacions.

La seva clínica es variable en funció de l'òrgan afectat, però en general presenten febrícula o febre, síndrome tòxica, sudoració, alteració de l'hemograma, miàlgies inespecífiques i adenopaties (26).

El motiu del seu augment pot ser no només l'aparició de malalts compromesos amb el Virus Immunodeficiència Humana (VIH), sinó també la milloria de les tècniques de laboratori que permeten el seu aïllament.

## 1.3 EPIDEMIOLOGIA

Els bacils del complex *M. tuberculosis* es poden trobar en animals o homes.

El reservori seria el seu mitja habitual de desenvolupament, però si és troba un habitat oportunista i ocasional parlarem de font d'infecció, a partir del qual colonitzarà a l'hoste (27).

### 1.3.1 RESERVORI

El principal reservori de la malaltia tuberculosa és l'ésser humà sà infectat de forma latent, és a dir que no presenta símptomes o signes aparents de la malaltia. L'humà infectat es pot transformar en font d'infecció si desenvolupa la malaltia i es fa bacil·lífer (elimina gran quantitat de bacils). El reservori animal té molt poca importància. El responsable del manteniment de l'endèmia tuberculosa és l'ésser humà.

### 1.3.2 FONT

Les formes més infectants són les que venen de pacients anomenats bacil·lífers, que tenen gran capacitat d'eliminar bacils a l'exterior, el que augmenta el seu grau de contagiositat - proporcionalment al nombre de bacils

presentes en la mostra analitzada -, i especialment a la TB pulmonar, les formes amb lesions cavitades, la forma més agressiva de la malaltia establerta, que s'associa amb una alta càrrega bacil·lar i amb l'aparició de resistència als medicaments.

#### 1.3.2.1 FACTORS QUE PORTEN A LA MALALTIA

La principal causa de nous casos de malaltia tuberculosa és una reactivació d'una ITL, a causa de la inflamació i necrosi del teixit alveolar pulmonar, amb la formació de cavitats en el pulmó, que resulten en la disseminació de bacils a persones no infectades.

No es coneixen exactament quins factors poden portar a un pacient infectat a iniciar una elevada resposta inflamatòria amb el consegüent dany tissular, però darrerament alguns estudis sostenen que pot ser un efecte mixt entre components del bacteri i també de l'hoste infectat. És el cas de les metal·loproteases de matriu (MMPs), un grup d'enzims amb acció proteolítica que destrueixen i remodelen el teixit en processos normals, però també en d'altres patològics, alguns d'origen infecció, i que també actuen en el processament de nombroses molècules de senyalització incloent citocines i quimiocines.

Aquests estudis han trobat alteració en la producció de MMPs en resposta a la infecció amb micobacteris en models de cultius cel·lular. També han mostrat que la inhibició d'ampli espectre d'aquests enzims pot modificar el curs de la infecció per *M. Tuberculosis* en models murins (28).

El *M. tuberculosis* provoca la formació de granulomes i la destrucció de la matriu. La infecció dels fagòcits pel micobacteri provoca la secreció de quimiocinines amb el reclutament de macròfags, neutròfils i limfòcits T, que s'organitzen com un granuloma. L'activitat de la MMP provoca la degradació de la matriu amb alliberament de productes i l'erosió del granuloma en el bronqui, el que condueix a la difusió del bacil tuberculós.

### 1.3.3 MECANISMES DE TRANSMISSIÓ.

El mecanisme habitual de transmissió és la via aèria, sobretot a partir de secrecions respiratòries que s'assequen i queden suspeses en l'aire com petites gotes de 1-5 micres de diàmetre que arriben als alvèols. Cada gota conté entre 1 i 5 bacils. En la majoria de casos les defenses locals de l'hoste controlen i anul·len la infecció però en alguns individus no ho aconsegueixen i

desenvolupen la malaltia tuberculosa primària, convertint-se en la forma principal de contagi.

Aquest pacient al tossir, esternudar o inclús parlar produeix aerosols infectats amb bacils que al ser inhalats per una altra persona, mantenen l'endèmia. El risc de contagi depèn del temps d'exposició, de la proximitat entre els dos individus, dels mecanismes de resistència inespecífics i específics (immunitat) de la persona exposada, i sobretot de la concentració de microorganismes en els aerosols infectants del malalt (29).

Es considera que per poder mantenir l'endèmia tuberculosa, cada malalt ha infectar un mínim de 20 persones, de les que un 10%, és a dir dues desenvoluparan la malaltia i només una serà bacil·lífera. Sí la infecció és inferior a aquesta proporció la malaltia disminueix en incidència.

#### Altres vies de contagi

La via digestiva: Per la llet de vaques malaltes es gairebé nul el contagi, pel descens de la TB bovina, i per la pasteurització generalitzada de la llet de consum. Cal afegir que la infecció per aquesta via requereix una quantitat de bacils molt elevada.

La via cutània - mucosa: Es pot donar en personal de laboratori, sobretot d'anatomia patològica amb lesions



obertes a la pell o en personal amb contacte amb bestiar infectat.

La via urogenital a partir de l'expulsió d'aerosols bacil·lífers a l'orinar és molt rara.

#### 1.3.4 FACTORS CONDICIONANTS I QUE FACILITEN LA TRANSMISSIÓ

Encara que la susceptibilitat a la malaltia és universal hi ha alguns factors que predisposen a tenir-la (30).

Per sexe, s'observa una major prevalença en homes.

En relació a l'edat s'observa més nombre de casos en els primers 5 anys de vida, en joves a partir dels 14-18 anys, i després a partir dels 65. Als països del tercer món o menys desenvolupats un 75% dels infectats són menors de 50 anys.

La malaltia és més freqüent quan hi ha desnutrició o manca o disminució d'alguns nutrients (31) com la vitamina D o les proteïnes, en l'alcoholisme i el tabaquisme, en totes les que provoquen una disminució de la immunitat cel·lular com la SIDA, a les malalties consumptives especialment els càncers d'òrgans limfoides, també s'associa més amb la diabetis, la gastrectomia, els tractaments de llarga durada amb corticoides o immunosupressors, i també amb l'estrès i la fatiga excessiva. També el bagatge genètic influeix. Caucasians i mongols, tenen més resistència

natural a la malaltia, mentre que la raça negra, indis americans o esquimals, presenten més predisposició. Possiblement pel fet que alguns d'aquests grups no van adquirir la infecció tuberculosa fins a contactar amb els europeus.

## 1.4 LA INFECCIÓ

El primer lloc on arriba el *M. tuberculosis* a l'organisme humà sol ser de forma majoritària el pulmó, perquè habitualment el bacil es transmet per via aèria i penetra fins al pulmó del nou hoste. Aquesta entrada del germen provoca una sèrie de reaccions a l'aparell respiratori que s'anomena complex primari pulmonar. La majoria de vegades aquest canvis són molt lleus i no tenen ni tan sols una mínima expressió clínica.

### 1.4.1 DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT

Al conjunt de lesions que el bacil de Koch provoca per primera vegada en l'aparell respiratori se l'anomena complex primari pulmonar, però aquest pot ser tan lleu i fugaç que no tingui expressió clínica. Fins i tot moltes vegades la lesió no deixa cap lesió anatòmica crònica. En aquest cas l'únic testimoni que tradueix la primoinfecció tuberculosa és l'anomenada reacció tuberculínica.

#### 1.4.1.1 LA PROVA DE LA TUBERCULINA

Koch va desenvolupar el 1908 la tuberculina, un derivat proteic del bacil, en col·laboració amb el veterinari francès Camille Guérin (1872-1961). Inicialment es volia utilitzar com immunitzant. El metge austríac, Clemens Freiherr Von Pirquet (1874-1929), es va adonar que la tuberculina de Robert Koch podia donar reaccions similars a les que ja havia observat injectant sèrum de cavall de la vacuna de la verola. Von Piquert va substituir la injecció intradèrmica que el 1903 ja havia assajat, Kligmuller, per una escarificació.

El metge francès, Charles Mantoux (1877 – 1947) (8), no estava massa convençut dels resultats de la prova de Von Pirquet, atès que en alguns malalts de TB la prova donava negativa. Va ser en 1908 quan va aprofundir en aquesta reacció assajant amb diferents dilucions de tuberculina, i l'utilitzà com a mètode diagnòstic injectant-la per via intradèrmica, observant una resposta cutània diferent en el subjecte, en funció de si aquest havia estat en contacte amb el bacil tuberculós o no. Al 1934 la bioquímica nord-americana, Florence Seibert, va depurar la "*old tuberculin*" de Koch, i va obtenir una nova proteïna purificada, que va designar com PPD, que s'ha usat fins l'actualitat.

Com es realitza la prova de la tuberculina.

Administració de la tuberculina:

La prova cutània de la tuberculina es realitza mitjançant la injecció intradèrmica de 0.1 ml de derivat proteic purificat de la tuberculina (acrònim PPD anglès) a la cara anterior de l'avantbraç. La injecció es realitza col·locant el bisell de l'agulla cap amunt, el que ha de produir una elevació lleu de la pell de de 6 a 10 mm de diàmetre.

#### 1.4.1.2 LIMITACIONS DE LA PROVA DE TUBERCULINA

El PPD està constituït per diferents antigens que el *M. tuberculosis* comparteix amb altres micobacteris com el *M. avium* o el *bovis*, raó per la que pot donar falsos positius.

D'altres circumstàncies com determinats fàrmacs, situacions d'immunosupressió, infeccions virals, nounats fins a 6 mesos amb immaduresa del seu sistema immunitari o ancians amb resposta immunitària debilitada poden donar falsos negatius, i al repetir la tècnica passada 1 setmana es pot positivitzar (efecte Booster).

D'altres problemes poden ser una mala administració o una mala lectura.

### 1.4.1.3 INTERPRETACIÓ DE LA PROVA DE LA TUBERCULINA

La revisió de la reacció a la prova cutània es fa a les 72 hores de la seva administració, mesurant en mil·límetres el diàmetre de l'àrea palpable elevada i endurida (32), a l'ample de l'avantbraç, perpendicular a l'eix llarg. Mai s'ha de considerar l'envermelliment de la pell, eritema sense induració, com a signe de positivitat.

Positivitat a la prova de tuberculina

La interpretació de la prova cutània depèn del risc de la persona d'estar infectada per TB i, les seves condicions d'immunitat i el risc d'evolució a malaltia.

1/ Induració superior a 5 mm.

Coinfecció VIH.

Pacients amb immunosupressió (ús de corticoides més d'un mes).

Imatges fibròtiques o radiologia compatible.

Contactes recents de malalts tuberculosos.

< 18 anys exposats al contacte amb adults de grups de risc per TB.

Símtomes o signes compatibles, com la Rx que facin sospitar TB.

2/ Induració superior a 10 mm.

- Qualsevol altre pacient no inclòs en el grup anterior.

#### 1.4.2 NOVES TÈCNIQUES IN VITRO PER DETECTAR LA INFECCIÓ:

interferó gamma release assays (IGRA)

Aquests mètodes es basen en la quantificació “ *in vitro* “ de la resposta immune cel·lular. Es coneixen per l'acrònim anglès IGRA - Interferó gamma release assays - (IFN-G) (33, 34).

L'IFN-G, una citocina produïda per limfòcits T, CD4 i CD8, que activa els macròfags infectats i produeix l'alliberament de la interleucina -1(IL-1), una altra citocina, en resposta al factor de necrosi tumoral (TNF).

Els IGRA utilitzen antígens no presents al PPD ni a la vacuna BCG, com el ESAT-6 (*Early secretory antigen target*) i el CFP-10(*Culture filtrate protein*). També estan absents a la majoria de micobacteris no tuberculosos (35).

Tipus d'IGRA (36).

1/ QuantiFeron

QuantiFeron-tb 1<sup>a</sup> generació que utilitzava com antigen el PPD.

La 2<sup>a</sup> generació, QuantiFeron-TB Gold in Tube (QFN-G-IT), ja utilitza els antígens ESAT-6 I CFP-10. Ja hi ha una tercera generació que afegeix un tercer antigen, el TB7.7

S'utilitza 1ml de sang perifèrica anticoagulada amb heparina, que es posa en contacte amb els antígens ESAT-6 I CFP-10, és fa també un control negatiu amb sèrum salí i si cal un de positiu amb fitohemaglutinina per

mesurar la capacitat de resposta dels limfòcits, per descartar immunosupressió. S'incuba a 37° de 16 a 24 hores.

Posteriorment utilitzant una tècnica d'ELISA es determina la concentració d'IFN-G.

#### 2/T-SPOT.TB

Es basa en el mateix principi que el QFN-G-IT, però no utilitza sang total, sinó que cal primer separar les cèl·lules mononuclears per a la seva estimulació.

Utilitza una tècnica ELISPOT i no una ELISA.

Els resultats es comptabilitzen com "*spot forming cells*", cèl·lules productores de taca.

#### 1.4.2.1 AVANTATGES DELS IGRA

1/ Han demostrat més especificitat, es a dir la capacitat de la prova per classificar un subjecte com a sà, obtenint un resultat negatiu del test. Veritables negatius. Menys falsos positius (37).

La sensibilitat es a dir la capacitat de la prova per detectar un individu positiu, infectat, en aquest cas es més similar a la prova de la tuberculina. Veritables positius.

2/ No cal retornar per llegir el resultat i evita la pèrdua de casos.

3/ Permet confidencialitat.

4/ Evita l'alarma social entre la població que sempre crea la positivitat de la prova de tuberculina.

#### 1.4.2.2 DIFERÈNCIES IGRA *VERSUS* PPD

1/ Ús precis de mescles d'antígens sintetitzades o modificades per enginyeria genètica.

2/ El procés es desenvolupa "ex vivo", al laboratori, amb sang total descoagulada o amb limfòcits purificats.

3/ La reacció cel·lular es produeix a partir d'un subgrup de limfòcits T i la seva producció d'una citocina, que és l'IFN-G.

#### 1.4.3 ALTRES MÈTODES PER DIFERENCIAR INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT DE TUBERCULOSI ACTIVA.

Ni la PT ni els IGRA permeten diferenciar la ITL de la TB.

La ITL i la TB expressen un fenotip diferent de cèl·lules T memòria-específiques enfront de *M. tuberculosis*. A la ITL predominen les cèl·lules T memòria-centrals (TMC), productores d'interleucina-2 (IL-2), mentre a la TB predominen les cèl·lules T memòria-efectores (TME), productores fonamentalment d'IFN-G, IL-4, IL-5 i TNFalfa1 en situació de risc per a la infecció per TB. La detecció d'IL-2, a més d'IFN-G utilitzant un panell d'antígens de *M. tuberculosis*, han permès mostrar que els nivells d'IFN-G



es mantenien elevats en ambdós grups, mentre que només en els pacients amb ITL es detectaven concentracions elevades d'IL-2, concloent que ELISPOT basat en IL-2 i IFN-G pot ser d'ajuda en la discriminació de TB versus ITL, i també permet diferenciar els subjectes amb ITL dels controls sans (38).

Darrerament s'està assajant el C-Tb, una prova cutània de nova generació per a la detecció de *M. tuberculosis* que utilitza els antigens ESAT-6 i CFP10 (39), que s'ha desenvolupat a l'Statens Serum Institut de Copenhague. El nou test pot permetre distingir les persones amb ITL d'aquelles que han estat vacunades amb BCG. El C-TB ha mostrat una alta especificitat en controls de persones sanes vacunades amb BCG, i algun assaig ha mostrat que posseeix una sensibilitat similar al QFN-G-IT per al diagnòstic de la infecció per *M. Tuberculosis*, i que aquesta només es va reduir en infectats per VIH i elevada immunosupressió.

Aquest prova podria ser d'utilitat en àmbits geogràfics on és més difícil fer la prova d'IGRA, ja sigui per no disposar de laboratoris, o bé de recursos per demanar aquesta prova, com en cribatges comunitaris aplicats a grans grups de població.

## 1.5 LA MALALTIA TUBERCULOSA

En una part significativa de casos les manifestacions clíniques de la TB són d'inici insidiós i no es diferencien d'altres patologies infeccioses o consumptives.

### 1.5.1 EXPRESSIÓ CLÍNICA

Els símptomes poden sistèmics, síndrome tòxica, febrícula o febre, tos, sudoració nocturna (40).

#### **Tuberculosi pulmonar**

És de molt la forma més habitual de presentació de la malaltia, sobretot als països del primer món. Pot ser inicialment poc simptomàtica i detectar-se de forma casual al fer exploracions per altres causes o bé per un d'estudis de contactes. Els símptomes més freqüents són la tos, l'expectoració, en ocasions hemoptoica, la febrícula i la pèrdua de pes, i menys freqüentment el dolor pleurític. L'auscultació respiratòria pot ser anodina o bé manifestar-se com raneres o crepitants, en funció de l'extensió de l'afectació toràcica. La tos superior a 3-4 setmanes de causa desconeguda o l'hemoptisi, independentment de la seva freqüència (única) són motius per iniciar la recerca de la malaltia.

### **Tuberculosi pleural**

La TB pleural pot presentar-se sola o associada a la pulmonar. Les seves manifestacions clíniques inclouen el dolor toràctic, la dispnea, i també símptomes generals com febrícula o febre o anorèxia i pèrdua de pes.

L'exploració física es compatible amb semiologia de vessament pleural. El diagnòstic es fa per toracocentesi, que mostra un exsudat limfocitari de coloració groguenca. Sí es de llarga evolució es pot trobar com un empiema.

### **Tuberculosi ganglionar**

És la forma extrapulmonar més freqüent i es presenta preferentment en adults joves entre 20-40 anys, i més en col·lectiu d'immigrants de països de risc (41). La majoria dels afectats solen ser immunocompetents.

La seva manifestació clínica sol ser un augment de la mida de la cadena ganglionar afectada, que sol ser indolora i de consistència dura. Les localitzacions més habituals solen ser la el ganglis de la cadena cervical, que representen un 75% de tots els casos, seguits dels submandibulars i en menor freqüència preauriculars, retroauriculars i submentonians, però també pot afectar ganglis de l'hílum i del mediastí.

L'afectació ganglionar és més freqüent, i rara en adults. En els nens els ganglis poden ser més dolorosos per la presència de sobreinfecció bacteriana.

Amb la progressió de la malaltia poden presentar signes inflamatoris amb presència de granulomes amb necrosi o sense, i amb l'aparició de fístules i amb drenatge de material caseós.

### **Tuberculosi genitourinària**

Els símptomes de l'afectació de les vies urinàries són disúria, poliúria, disúria, hematúria i piúria amb cultius d'orina negatiu.

### **Tuberculosi genital**

A les dones la trompa de Fal·lopi és la localització més habitual, sol ser bilateral amb afectació de l'endometri, i pot manifestar-se com dolor la zona de la pelvis i alteracions del cicle menstrual i provocar infertilitat.

En els homes afecta més la pròstata i l'epidídim i en un segon nivell els testicles i la bufeta seminal. L'afectació prostàtica pot manifestar-se en forma dolor testicular, impetuositat miccional o hematospermia.

L'exploració física en cas d'epididimitis provoca dolor localitzat, signes d'orquitis i en alguns casos de llarga durada pot provocar fístules.

### **Tuberculosi òssia**

Les zona més afectada és la columna vertebral. El símptoma inicial sol ser un dolor inespecífic, amb poca simptomatologia general el que habitualment provoca un retard diagnòstic. Es coneix com a mal de Pott a partir de les observacions descrites al 1779 per Percivall Pott.

La progressió de la malaltia porta a la lisi òssia i a extensió a les vèrtebres veïnes i fins i tot a teixits tous adjacents, fins afectar al canal medul·lar i provocar un compromís medul·lar amb símptomes de radiculitis. La localització més freqüents és a la columna lumbar en persones ancianes i a columna dorsal en adults joves. L'afectació d'altres localitzacions òssies es infreqüent i sol concentrar-se en les metàfisis d'ossos llargs sobretot de les articulacions del maluc i el genoll.

### **Tuberculosi del sistema nerviós central**

Habitualment la infecció tuberculosa a aquest nivell es manifesta com una meningitis. La simptomatologia es la l'habitual amb cefalea, vòmits, febre alta i rigidesa cervical. En cas d'afectació del parènquima cerebral es poden trobar signes de focalitat i convulsions.

### **Tuberculosi laríngia (42)**

Normalment associada a la pulmonar per extensió d'aquesta. Es manifesta per disfonia o afonia, tos, i més rarament hemoptisi. És poc freqüent (<1%). Sol associar-se a formes pulmonars bacil·líferes, i per això és normalment molt contagiosa.

### **Tuberculosi cutània**

Encara que es pot trobar de forma aïllada, el més habitual és que sigui una manifestació de malaltia sistèmica de la malaltia, sobretot de les formes ganglionars.

L'estat immunitari del pacient té molt a veure amb aquesta presentació de la malaltia. En pacients immunodeprimits es poden trobar les formes verrucosa cutis. L'anomenat eritema endurat de Bazin, una forma que es presenta amb nòduls eritematoviolacis habitualment a la part tibial anterior és més habitual en immunocompetents. La discussió entre una reacció autoimmune o la infecció encara es manté, però en força ocasions es pot demostrar l'origen tuberculós amb una biòpsia de la lesió amb reacció en cadena de la polimerasa (PCR) del *M. tuberculosis*.

### **Tuberculosi digestiva**

Pot afectar qualsevol tram del tracte digestiu (43), encara que localització més freqüent és la ileocecal. Es manifesta

per dolor abdominal, i s'associa amb freqüència amb infecció per VIH. El diagnòstic es fa per endoscòpia amb biòpsia de les lesions que habitualment es presenten en forma d'ulceracions i també com formacions berrugoses. Fetge, vies biliars i pàncrees també poden afectar-se.

### **Tuberculosi miliar**

És la disseminació hematògena de la malaltia, encara que pot afectar qualsevol tipus de pacient, és més habitual en infectats per VIH. Els símptomes són una síndrome tòxica acompanyada de febre i sudoració profusa.

#### **1.5.2 DIAGNÒSTIC**

El diagnòstic de la TB es fa mostrant la presència del *M. tuberculosis* en els teixits dels òrgans afectats. Excepcionalment es pot fer el diagnòstic quan la sospita clínica és molt elevada, i s'han descartat altres causes, encara que no sigui possible aïllar el micobacteri. Altres proves com la prova de tuberculina, els IGRA o les proves d'imatge ajuden a confirmar la sospita de malaltia. L'obtenció de les mostres variarà en funció de l'òrgan sospitós d'estar afectat.

## **Tuberculosi pulmonar i/o laríngia**

Esput: Es processen tres mostres de la primera expectoració del matí obtingudes en dies diferents i a poder ser consecutius, perquè la presència dels bacils es variable, si no es poden enviar a laboratori nevera a 4°C.

En cas de no aconseguir esputs la tècnica d'elecció es la broncoscòpia, per realitzar broncoaspirats, fer rentats alveolars i aconseguir biòpsia de lesions bronquials.

L'aspirat gàstric com tècnica alternativa té menys fiabilitat.

## **Afectació extrapulmonar**

En cas d'afectació d'òrgans amb líquids orgànics s'obtindrà mostra d'aquests, ja sigui per punció medul·lar, aspirat abdominal en cas d'ascites, toracocentesi en cas de vessament pleural, o artrocentesi en afectacions articulars, o biòpsia en cas d'afectació cutània.

En sospita de TB gastrointestinal s'obtindrà mostres per endoscòpia digestiva.

En sospita de TB genital de la dona es farà biòpsia d'endometri, i en l'home es demanaran mostres d'orina i de semen.

El diagnòstic de TB miliar pot ser difícil i a vegades cal realitzar biòpsia de medul·la òssia o biòpsia hepàtica per poder trobar granulomes caseïficans.



En pacients immunodeprimits o sospita de malaltia generalitzada cal fer hemocultiu.

En sospita de TB urinària es cursaran de tres a cinc mostres de la primera micció del matí de dies consecutius i recollides en condicions d'esterilitat.

### 1.5.2.1 RADIOLÒGIC

Les troballes radiològiques en la TB pulmonar poden variar des d'un lleu infiltrat a una condensació i amb imatges d'atelèctasis i cavitació.

La participació pleural es presenta habitualment com un vessament unilateral de mida variable. Per toracocentesi s'obté un líquid pleural de color groguenc, generalment amb característiques d'exsudat limfocitari, que s'ha d'utilitzar per als diferents procediments diagnòstics.

La TB també pot afectar els ganglis de l'hílum i del mediastí, i associar-se o no a altres formes toràciques i/o limfadenitis cervical. L'afectació ganglionar és més freqüent en nens, en els qui l'afectació del híli és una manifestació freqüent i única de TB. Les formes únicament ganglionars són més rares en adults, per la qual cosa s'ha de fer al diagnòstic diferencial amb limfomes i sarcoïdosi.

### 1.5.2.2 TÈCNIQUES MICROBIOLÒGIQUES PER AL DIAGNÒSTIC DE LA TUBERCULOSI

Tinció i examen microscòpic (bacil·loscòpia): tècnica econòmica i ràpida. Resultat semiquantitatiu.

Detecció directa d'àcids nucleics de *M. tuberculosis*: si el resultat és positiu, el temps de diagnòstic es redueix a 5 hores.

Cultiu: resultat en 5-15 dies.

Estudis de sensibilitat *in vitro* (antibiograma): a causa de l'augment de casos de resistència primària tant en la població autòctona com, sobretot, en la immigrant, es realitza de manera sistemàtica quan hi ha un primer cultiu positiu.

És el diagnòstic de certesa de la TB; no obstant això, al voltant d'un 10-15% dels casos tindran l'estudi microbiològic negatiu (sovint lligat a la qualitat i al processament de la mostra). En aquests casos, el diagnòstic es basarà en la clínica, l'epidemiologia i les tècniques d'imatge.

Des de mitjans dels anys 90 del segle XX, s'han introduït tècniques de caracterització genotípica del *M. tuberculosis* sobretot en casos de multi-resistència (MTR) a les teràpies convencionals, el que ha permès identificar i agrupar els casos afectats per una mateixa soca de la malaltia (clústers), i ha ajudat a entendre les vies de transmissió de

la malaltia i a actuar amb més rapidesa sobre aquests casos. La seqüenciació del genoma complet del micobacteri permet entendre la cronologia de la transmissió i confirmar quines vies de transmissió de la malaltia segueixen els corresponents clústers.

El diagnòstic histològic és de vegades l'única dada de la qual es disposa per al diagnòstic de TB. La troballa característica és la presència d'inflamació granulomatosa caseïficant.

## 1.6 TRACTAMENT DE LA TUBERCULOSI

L'objectiu principal del tractament de la TB és l'eliminació de la malaltia el més precoçment possible alhora que prevenir l'aparició de resistències (44).

A la dècada del 1950 es van establir les primeres pautes que amb poques variacions s'han vingut mantenint fins el moment actual, essent en els darrers anys, amb l'aparició de les resistències múltiples i del VIH, quan s'ha provocat l'assaig i ús de nous fàrmacs.

La combinació d'H, S i àcid paraaminosalicílic (PAS) utilitzada inicialment (45), va substituir posteriorment aquets darrer fàrmac per Etambutol (E) (46), i es va reduir la durada del temps de tractament que inicialment era de fins a 2 anys.

A la dècada dels anys 70 es va iniciar la combinació de R o Pirazinamida (Z) amb S i H, que va mostrar que limitava a 2 mesos les bacil·loscòpies d'esput positives, i ja finalment es va establir la pauta de nou mesos amb H i R, afegint en els dos primers mesos etambutol o S (47). I posteriorment l'S es va substituir per Z, aconseguint reduir la durada del tractament a sis mesos, amb resultats similars a la pauta de nou mesos (48).

**PAUTA HABITUAL PER A PACIENTS TUBERCULOSOS NO TRACTATS PRÈVIAMENT I SENSE RESISTÈNCIES CONEGUDES**

Pautes	Inici.	Seguiment
	Els 2 primers mesos	
Recomanada	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida Etambutol (* (**). Diari.	Isoniazida, Rifampicina, Diari 4 Mesos
Opcional	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida Etambutol (**). Diari	Isoniazida, Rifampicina, Diari 7 Mesos (***)

\*L'etambutol es pot substituir per l'estreptomicina.

\*\* Durant la fase inicial del tractament en adults amb bacil·loscòpies negatives, es pot prescindir del E si no presenten malaltia pulmonar extensa, formes greus de malaltia extrapulmonar, infecció per VIH, o

en aquelles comunitats amb una taxa de resistència a la H inferior al 4%.

\*\*\* Indicat en les formes de TB amb cavitació a la radiografia i / o cultiu positiu als dos mesos d'inici del tractament.

### 1.6.1 FÀRMACS DE PRIMERA LÍNIA

Es disposa de diferents fàrmacs comercialitzats amb activitat antituberculosa que s'utilitzen d'acord amb les recomanacions de diferents societats científiques i organitzacions mèdiques internacionals, a partir de les evidències que aporten nombrosos estudis, revisions i assajos clínics controlats que s'ha realitzat.

Actualment, la *Food and Drug Administration* (FDA) nord-americana té aprovats 10 fàrmacs per al tractament de la TB (49). Dels medicaments aprovats, H, R, E i Z es consideren agents antituberculosos de primera línia. Rifabutina i Rifapentina també poden ser considerats de primera línia en les situacions específiques. La resta es consideren fàrmacs de segona línia com els aminoglicòsids amikacina i kanamicina, o el polipèptid capreomicina, tots ells d'us per via parenteral, la cicloserina, el PAS, el linezolid o les quinolones (moxifloxacino, levofloxacino), que encara que no hagin estat aprovats per la FDA per a la TB, s'utilitzen amb relativa freqüència. També en situacions

especials s'han utilitzat fàrmacs com l'amoxicil·lina-clavulànic, la tiacetazona o la clofazimina (50).

### **Isoniazida**

La H és un fàrmac amb activitat bactericida enfront de microorganismes en ràpida divisió. Actua molt específicament sobre el complex *M. tuberculosis* i d'altres micobacteris no tuberculosos. La seva absorció oral és ràpida i a les 3 h aconsegueix una concentració plasmàtica eficaç que se situa entre els 1 i 2 micrograms / ml. Penetra amb facilitat en els líquids cerebrospinal, pleural, i creua amb facilitat la barrera placentària i la concentració en la llet materna és semblant a la plasmàtica. El metabolisme és principalment hepàtic per acetilació. El 95% s'elimina per orina en la primeres 24 hores. Els principals efectes adversos són hepàtics i ocasionalment pot causar reaccions hematològiques o cutànies (51).

### **Rifampicina**

Del grup de les rifamicines. És un fàrmac bactericida per als microorganismes en divisió ràpida i en els que es troben en fases de divisió intermèdia o lenta, comportant-se com un esterilitzador. El seu principal mecanisme d'acció és sobre l'enzim RNA polimerasa dels bacteris intracel·lulars i extracel·lulars.

Té una absorció ràpida per via oral, però es redueix molt (30%) si s'administra amb menjar. Travessa la barrera hematoencefàlica, i penetra amb més dificultat en el líquid cefaloraquidi. El metabolisme és principalment hepàtic mitjançant desacetilació, i l'eliminació principal és per la bilis, i un 30% per via renal.

Els principals efectes secundaris són gastrointestinals, com nàusees i dolor abdominal i pot elevar la bilirubina, i també donar reaccions cutànies amb pruija.

### **Altres rifamicines**

**La rifabutina**, és de ràpida absorció oral i ràpida distribució en òrgans i teixits per la seva elevada lipofília. És metabolitzada principalment via hepàtica i s'elimina pel ronyó i la bilis. Pot causar neutropènia severa en dosis elevades i en pacients infectats pel VIH. En combinació amb macròlids o altres fàrmacs pot ser causa d'uveïtis. També dona efectes gastrointestinals, reaccions cutànies o artràlgies i miàlgies.

**La rifapentina**, un bactericida que actua per inhibició de l'activitat de l'ARN polimerasa del bacil sense interferir amb la dels mamífers. D'absorció ràpida per via oral i es distribueix en tots els teixits i fluids, incloent cefaloraquidi. Es metabolitza via hepàtica, s'elimina per la bilis i l'orina.

### **Pirazinamida**

És un fàrmac amb acció bacteriostàtica, que actua sobretot davant els microorganismes de divisió lenta i en mitjà àcid i per això sobre els bacils residents en els macròfags. El seu mecanisme d'acció no és massa conegut i podria consistir en la inhibició de la síntesi de l'àcid micòlic. És de d'absorció oral ràpida i àmplia distribució pels òrgans i teixits i líquid cefaloraquidi. El metabolisme és hepàtic, i s'elimina per l'orina, en forma de metabòlits o com a principi actiu inalterat. El seu principal efecte advers és la hepatotoxicitat, dosi dependent. També pot provocar artràlgies, nàusees o reaccions cutànies.

### **Etambutol**

És un bacteriostàtic, encara que a concentracions elevades es pot comportar com un bactericida. És un fàrmac essencial per a totes les formes de TB en les fases inicials atès que suprimeix la proliferació dels bacils resistents a H. El seu mecanisme d'acció rau en l'alteració de la biosíntesi de la paret cel·lular dels bacils. La seva absorció oral és ràpida. S'elimina principalment per la orina (75%) de forma inalterada. El seu més greu efecte advers és la neuritis òptica amb una disminució de l'agudesesa visual, habitualment relacionat amb dosis diàries superiors a 15 mg/ kg. També pot produir reaccions cutànies.



## Estreptomicina

L'aparició de nous fàrmacs i el fet de que no es pugui usar per via oral han disminuït la seva utilització.

### 1.6.2 ALTRES FÀRMACS I MULTIRESISTÈNCIA

L'aparició de resistències - MDR-TB -, que es defineix com la resistència a la H i a la R i la XDR-TB, que es defineix com la MDR-TB amb resistència addicional a les fluoroquinolones i un injectable, ha estimulat l'ús de nous fàrmacs contra la TB o la recuperació de fàrmacs poc usats. Entre aquests hi trobem:

Les **quinolones**, sobretot la moxifloxacina i la levofloxacina, fàrmacs amb activitat bactericida contra el *M. tuberculosis* (52).

La **protionamida**, un fàrmac bacteriostàtic.

La **cicloserina** amb activitat contra el *M. tuberculosis*, sobretot en medi alcalí.

El **PAS** amb acció bacteriostàtica molt específica sobre el *M. tuberculosis*.

El **linezolid** actua inhibint la síntesi proteica del bacteri. El seu ús en TB en casos de multiresistència, segueix encara en debat, tant per la seva eficàcia com per la seva toxicitat (53).

### 1.6.3 Dosis

Les dosis per a cada fàrmac són les següents:

H: 5-10 mg/kg. Màxim 300 mg.

R: 10 mg/kg (entre 8 i 2). Màxim 600 mg.

Z: 25 mg/kg (rang de 15 i 25).

E: 25 mg/kg (rang de 15 a 25).

S: 15 mg/kg (rang de 12 a 18).

En nens cal ponderar les dosis per quilogram de pes corporal per posteriorment ajustar la dosi a la presentació existent per adults. La dosi recomanada d'H es variable segons els diferents organismes internacionals.

### 1.6.4 COMBINACIONS A DOSIS FIXES

A fi i efecte d'evitar prendre massa comprimits i facilitar el compliment per part del malalt de la teràpia, han anat apareixent presentacions comercials amb combinacions de a dosis fixes dels diferents fàrmacs.

Aquestes són les principals de que disposem a Catalunya:

**Rifinah:** 300 mg de R i 150 mg d'H.

**Rimactazid:** 330/150 o 150/75 mg de R/H.

**Rifater:** 120 mg de R, 50 mg d'H, 300 mg de Z.

**Rimicure:** 150 mg de R 75 mg d'H, 400 mg de Z.

**Rimstar:** 150 mg de R 75 mg d'H, 400 mg de Z, 275 mg d'E.

## 1.7 ESTUDI DE CONTACTES

Es tracta de l'estudi de les persones que han estat en contacte amb un malalt tuberculós amb l'objectiu de detectar aquelles persones afectades d'ITL, susceptibles de desenvolupar TB (54), o afectades per formes subclíniques de la malaltia i/o trobar la alhora la font d'infecció inicial del malalt, o cas índex, per a poder fer un tractament profilàctic en els casos de detecció d' ITL o de un tractament curatiu en el supòsit de que es trobin casos de TB.

L'estudi de contactes és el segon objectiu en importància després del tractament del malaltia.

La detecció de totes les persones que han entrat en contacte amb el malalt és una tasca molt difícil, per això es prioritza l'estudi en funció del grau de contacte que han tingut, que comporta més risc de desenvolupar la malaltia.

### 1.7.1 A QUI CAL ESTUDIAR

S'ha de realitzar un estudi de contactes en tots els casos diagnosticats de TB pulmonar o laríngia, o pleural amb sospita d'afectació pulmonar, sent prioritari en aquells amb

bacil·loscòpia positiva, i també a aquells amb radiografia cavitària.

En malalts amb altres localitzacions de la malaltia es farà l'estudi en funció de com ho consideri el metge que estudia el cas índex.

També cal estudiar els contactes dels menors de 15 anys amb PT + per trobar la font d'infecció, així com dels casos en que s'hagi constatat una conversió recent de la PT.

### 1.7.2 FACTORS A CONSIDERAR A L'INICI DE L'ESTUDI DE CONTACTES

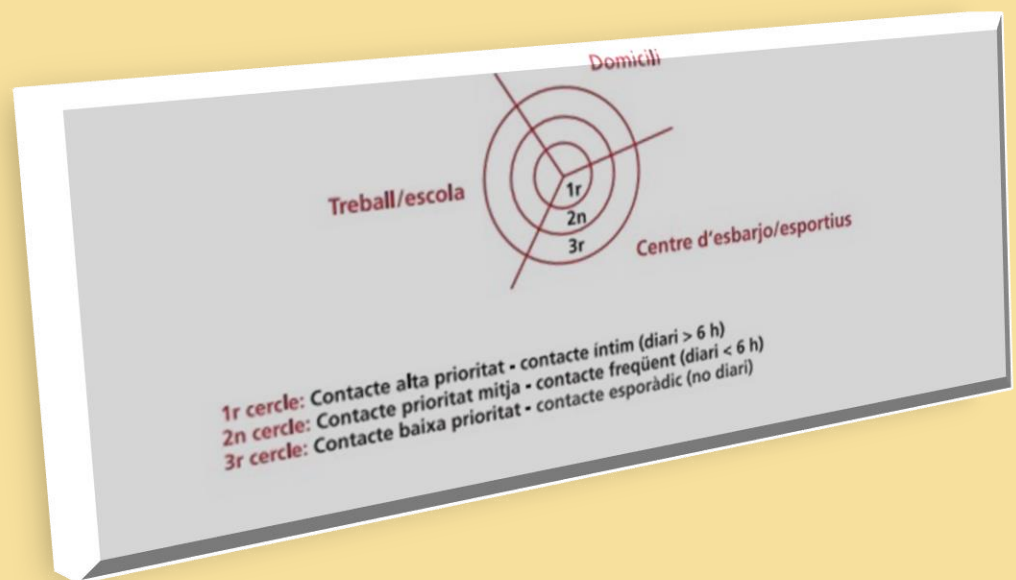
L'edat: La possibilitat de desenvolupar malaltia tuberculosa és més elevada en nens de menys de 5 anys.

Immunosupressió: Infectats pel VIH, malalties consumptives, silicosis, etc. o que reben teràpies reben tractament amb agents anti-TNF (o inhibidora del factor de necrosis tumoral), corticosteroides o altres fàrmacs que deprimeixen la immunitat. Totes aquestes situacions augmenten el risc de progrés a malaltia.

Característiques del lloc on s'ha produït el contacte. Les característiques ambientals del lloc, com la concentració de moltes persones en espai molt reduït, o la manca d'aeració o ventilació i d'altres, tenen a veure amb el risc de desenvolupar infecció i malaltia.

### 1.7.3 PRIORITZACIÓ

Cal iniciar l'estudi pels contactes més íntims i en general si aquestes donen un resultat negatiu no cal ampliar l'estudi (55), però si es detecten una o més persones infectades es recomanable ampliar l'estudi al grup de contactes freqüents però no íntims.



Guia proposta per a la organització de la TB a la regió sanitària de Barcelona

### 1.7.4 METODOLOGIA. TUBERCULINA VERSUS IGRAS

L'estudi de contactes és porta a terme *in vivo* mitjançant la prova de la tuberculina o *in vitro* utilitzant les tècniques de detecció de gamma-interferó en sang, que tenen una major

especificitat ja que utilitzen antigens més específics del complex *M. tuberculosis*.

De moment no hi ha un consens per utilitzar un o altre mètode i s'utilitzen per complementar-se. Els IGRA presenten una més bona especificitat en general i una major sensibilitat en immunodeprimits. També presenten una més bona correlació amb el temps d'exposició indicant la seva positivitat una tendència a l'exposició més recent.

## 1.7.5 QUIMIOPROFILAXI

### 1.7.5.1 DEFINICIÓ I OBJECTIUS

La quimioprofilaxi és un dels objectius de la realització de l'estudi de contactes per a la prevenció de la malaltia i evitar-ne la seva aparició, i consisteix en l'administració precoç d'un tractament antituberculós.

### 1.7.5.2 TIPUS DE QUIMIOPROFILAXI

#### 1.7.5.2.1 LA QUIMIOPROFILAXI PRIMÀRIA

Es fa amb la finalitat de prevenir la infecció dels individus que han estat exposats a una font d'infecció amb alt risc de contagi, encara que no es tingui constància de que estiguin infectats (PT i IGRA negatiu) per evitar la

progressió a infecció i també avançar en la profilaxi durant l'anomenat període finestra (4-12 setmanes), en el que la prova de tuberculina pot restar negativa abans de fer el viratge a positivitat.

Abans d'iniciar el tractament quimioprofilàctic cal descartar la existència d'una malaltia tuberculosa activa, i informar acuradament a malalt i familiars de l'objectiu del tractament.

La quimioprofilaxi primària s'ha de fer a contactes de malalts bacil·lífers, principalment en el cas de nens, adolescents i també immunodeprimits, fibrosi pulmonar.

També en viratges tuberculínics recents.

#### 1.7.5.2.2 LA QUIMIOPROFILAXI SECUNDÀRIA

Es fa per evitar que desenvolupin la malaltia aquells que ja han estat infectats recentment (PT i/o IGRA +).

Les indicacions són aquells infectats amb PT i/o IGRA positius:

No vacunats i menors de 35 anys amb PPD igual o superior a 10 mm o IGRA positiu.

Vacunats i menors de 35 anys amb PPD igual o superior a 15 mm i/o IGRA positiu.

Als pacients amb hepatopatia cal valorar en cada cas el benefici-risc de la intervenció.

### 1.7.5.2.3 L'ESQUEMA TERAPÈUTIC

La H a dosi de 10 mg/kg dia (màxim 300mg), és el fàrmac encara d'elecció en la profilaxi primària, es manté durant 12 setmanes fins a repetir la prova de tuberculina en tots aquells contactes de risc elevat. Si a les 12 setmanes la prova de tuberculina segueix negativa es cessa la teràpia i si es torna positiva es manté durant 6 mesos.

El tractament de la ITL o quimioprofilaxi secundària és la H durant 6 mesos (32).

La pauta de 9 mesos que també s'utilitzava no ha mostrat milloria significativa vers la de 6 mesos.

Altres pautes

A fi efecte de disminuir els efectes secundaris i millorar el compliment de la profilaxi s'han provat pautes més curtes.

La R a dosis de 10mg/kg (fins un màxim de 600) durant 4 mesos o la H+R durant 3 mesos, que és la que s'utilitza més habitualment com a alternativa als 6 mesos de H. També s'han assajat i aprovat en alguns països una teràpia setmanal de H a dosi de 900 mg associada a rifapentina també a dosi de 900 mg.



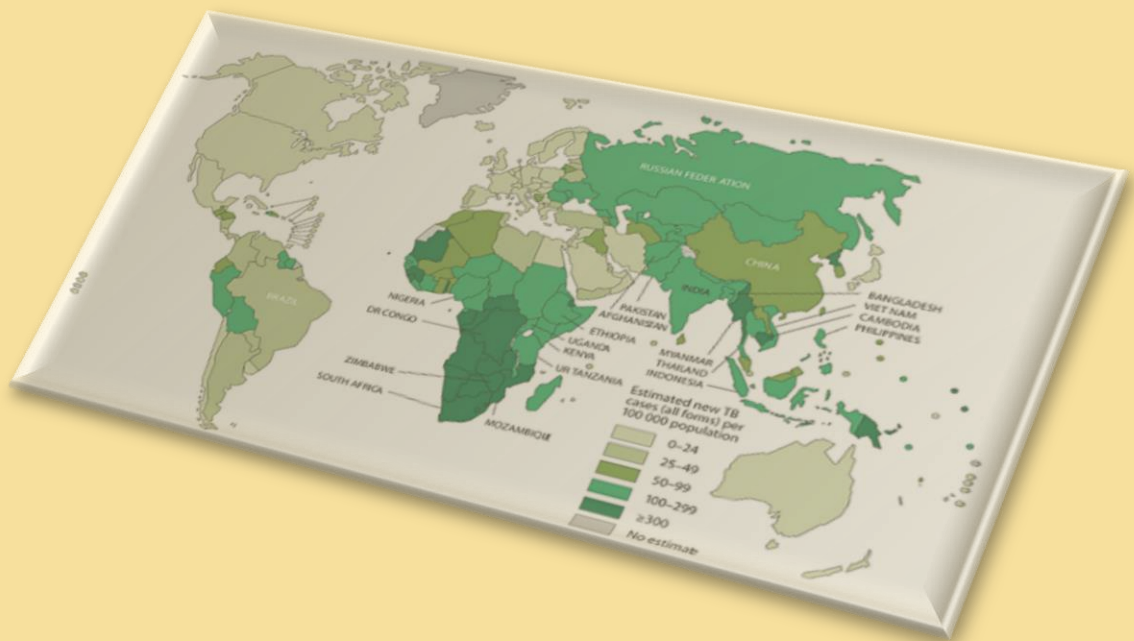
## 1. 8 SITUACIÓ ACTUAL DE LA TUBERCULOSI

### 1.8.1 LA TUBERCULOSI AL MÓN

#### **Incidència**

La TB és, segons dades de la Organització Mundial de la Salut (OMS) de l'any 2014, juntament amb el VIH, la causa principal de mort a escala global (56). A tot el món, 9,6 milions de persones van emmalaltir de TB el 2014, dels qual 5,4 milions eren homes, 3,2 milions dones, i 1 milió nens. D'aquests 9,6 milions de malalts la TB va matar 1,5 milions de persones (1,1 milions eren VIH-negatives i 0,4 milions VIH-positives). La xifra comprenia 890.000 homes, 480.000 dones i 140.000 nens i nenes.

A nivell mundial, el 12% del 9,6 milions de nous casos TB del 2014 eren VIH-positius. El nombre de morts per VIH a 2014 es va estimar en 1,2 milions, incloent els 0,4 milions de morts per TB entre les persones VIH positives.



Incidència global de TB 2010. Font OMS

### Distribució geogràfica

Dels 9,6 milions de nous casos de TB de l'any 2014, el 58% es van localitzar a l'Àsia Sud-oriental i el Pacífic Occidental. Àfrica tenia el 28% dels casos mundials el 2014, però la més la més elevada incidència poblacional: 281 casos per cada 100 000 persones, més del doble de la mitjana global de 133.

Índia (23%), Indonèsia (10%) i la Xina (10%) eren els estats amb el major nombre de casos coneguts.

### Evolució

A nivell mundial, la prevalença de la TB el 2015 va ser un 42% més baix que el 1990. L'objectiu de reduir a la meitat

la taxa respecte al 1990 es va aconseguir en tres regions de l'OMS - la Regió de les Amèriques, la Regió d'Àsia Sud-oriental i la Regió Occidental del Pacífic i en nou països amb alta càrrega (Brasil, Cambodja, la Xina, Etiòpia, Índia, Myanmar, Filipines, Uganda i Vietnam).

La mortalitat per TB ha caigut un 47% des del 1990, sobretot a partir del 2000, quan es van establir els Objectius de Desenvolupament del Mil·lenni (ODM). A nivell mundial, la incidència de TB ha disminuït en una mitjana de entre un 1 i un 1,5% per any des de 2000 i és ara un 18% més baixa que fa 15 anys.

En els 20 anys des que l'OMS va establir un sistema de notificació mundial, el 1995, s'ha rebut informes de 78 milions de casos de TB. La OMS també dissenya i actualitza periòdicament estratègies amb objectius definits per disminuir la incidència de la malaltia (57).

### **Associació amb VIH**

L'associació de la TB amb VIH (58) ha anat en increment en els darrers dos decennis fins el 2014. El nombre de persones que moren de TB associada al VIH va assolir un màxim de caos (570.000) el 2004 i havia caigut a 390.000 2014 (una disminució del 32%).

S'estima que 1,2 milions de persones (un 12% dels casos) del 9,6 milions persones que van desenvolupar la TB a tot el món eren VIH-positius.

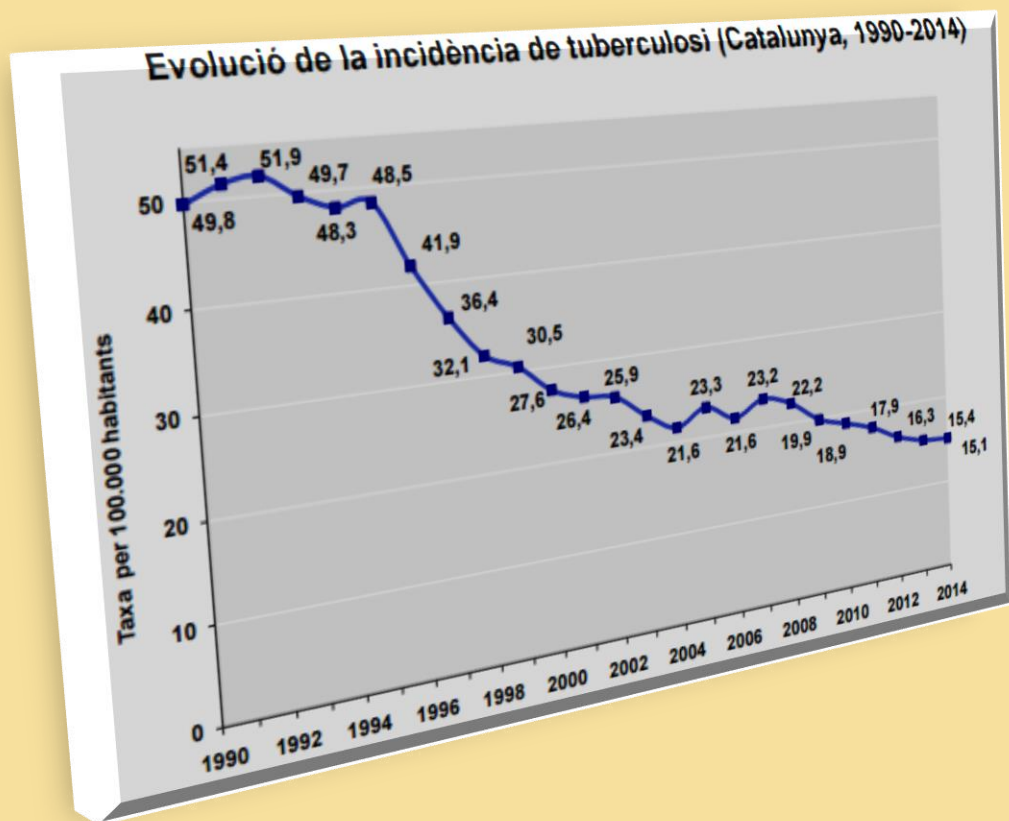
La regió d'Àfrica va representar el 74% de aquests casos. Malgrat això l'activitat de recerca sobre la doble infecció VIH-TB és limitada i cal repensar els sistemes de salut pública per intentar canviar el curs de l'epidèmia de VIH i TB en aquesta regió (59).

### 1.8.2 LA TUBERCULOSI A CATALUNYA

La lluita contra la TB a Catalunya presenta una llarga història dins de la ciència mèdica. Des de del segle XIX ja hi ha referències d'observacions de metges catalans que en contra de la llavors opinió generalitzada aposten per la contagiositat de la malaltia tuberculosa (60), així com de treballs que donen les primeres taxes de mortalitat per la malaltia (61). A Barcelona es celebra el 1910 el Primer Congrés Espanyol internacional de TB.

A partir dels primers treballs i estudis de tisiòlegs com el Dr. Sayé o el Dr. Xalabarder, a la primera meitat dels segle, ja a la dècada dels 80 del segle XX, ens trobem amb taxes d'incidència al voltant del 30/100.000 habitants, però a partir de finals d'aquesta dècada i principis de la dècada dels 90, s'observa un fort increment de la incidència

coincidint amb l'aparició de la malaltia per VIH, quan les taxes d'incidència arriben a sobrepassar els 50/100.000. A partir de finals dels 90, coincidint amb l'aparició dels fàrmacs retrovirals contra el VIH, les taxes d'incidència tornen a baixar de forma continuada i sostinguda, per sota dels 30/100.000 a partir de l'any 2.000 i ja per sota del 20/100.000 a partir de l'any 2009.



Font: Repositori epidemiològic de Catalunya (REC) de TB. Agència de Salut Pública de Catalunya.

**Taula 31. Evolució de la TBC. Nombre de casos, taxes i percentatge anual de canvi (1982-2013)**

Any	Nombre	Taxa*	Interval de confiança	Percentatge anual de canvi en la taxa
1982	1.722	28,9	27,3-30,0	
1983	1.826	30,7	28,8-31,5	6,2
1984	2.050	34,4	32,3-35,2	12,1
1985	1.670	28,0	26,1-28,7	-18,6
1986	1.850	31,1	29,5-32,4	11,1
1987	2.001	33,4	31,9-34,8	7,4
1988	1.869	31,1	29,4-32,1	-6,9
1989	2.321	38,6	36,4-39,4	24,1
1990	2.993	49,8	46,8-50,3	29,0
1991	3.114	51,4	49,6-53,2	3,2
1992	3.144	51,9	49,9-53,5	1,0
1993	3.011	49,7	47,1-50,6	-4,2
1994	2.926	48,3	45,4-48,9	-2,8
1995	2.942	48,5	45,5-49,0	0,4
1996	2.550	41,9	40,3-43,5	-13,6
1997	2.231	36,4	34,9-37,9	-13,1
1998	1.973	32,1	30,7-33,5	-11,8
1999	1.884	30,5	29,1-31,9	-5,0
2000	1.723	27,6	26,2-28,8	-9,5
2001	1.676	26,4	25,1-27,6	-4,3
2002	1.690	25,9	24,7-27,2	-1,9
2003	1.575	23,5	22,3-24,7	-9,3
2004	1.475	21,6	20,5-22,8	-8,1
2005	1.630	23,3	22,2-24,4	7,9
2006	1.539	21,6	20,5-22,6	-7,3
2007	1.674	23,2	22,1-24,3	7,4
2008	1.636	22,2	21,1-23,3	-4,3
2009	1.487	19,9	18,9-20,9	-10,4
2010	1.418	18,9	17,9-19,9	-5,0
2011	1.353	17,9	17,0-18,9	-5,3
2012	1.228	16,2	15,3-17,1	-9,5
2013	1.164	15,4	14,5-16,3	-5,5

\* Casos per 10<sup>5</sup> habitants

Font: Informe anual 2013. Situació Epidemiològica i Tendència de l'Endèmia Tuberculosa a Catalunya. Prevenció i control de la TB a Catalunya. Agència de Salut Pública. Generalitat de Catalunya.

L'any 2014 es van notificar 1.135 casos, una taxa de 15,1 casos per 100.000 habitants. El 58,4% dels casos eren homes i el 41,6%, dones, amb Els casos pediàtrics (14 anys) van representar el 8,5% del total (62).

La incidència de casos en persones immigrants va representar un 46,4% del total de casos de TB, el que ha

significa una taxa 4 vegades superior a la de les persones autòctones (40,8 casos per 100.000).

L'any 2014 el 67,5% dels casos de malaltia tuberculosa els trobem a la Regió Sanitària Barcelona, 26,6% a la ciutat de Barcelona. Les taxes d'incidència es troben entre el 11,3/100.000 habitants de la Catalunya central fins el 19,9/100.000 de Lleida. A la ciutat de Barcelona la taxa és 18,8/100.000 habitants.

Un 68,5% del total de casos de TB pulmonar són de localització pulmonar, el que suposa una taxa de 10,3 casos per 100.000 habitants, mentre que la TB extrapulmonar representa el 31,5% dels casos, amb una taxa de 4,7 per 100.000 habitants.

Dels 1.135 casos s'ha obtingut un cultiu positiu en un 66,6% i a un 97% d'aquests casos (735) se'ls ha realitzat un antibiograma. Les resistències a un o més dels cinc fàrmacs antituberculosos de primera línia han estat del 12,4%, el que suposa un total 91 casos. A la H un 5,9% (43 casos), i un 1,1% dels casos han mostrat resistència a la H i a la R (8).

## 2. TUBERCULOSI I IMMIGRACIÓ

### 2.1 LA TUBERCULOSI ENTRE EL COL·LECTIU D'IMMIGRANTS DE PAÏSOS DE RISC

La prevalença d'ITL i de TB entre la població i immigrada, a tots els països occidentals, és molt més elevada proporcionalment que entre la població autòctona.

La relació entre aquest increment de la malaltia i l'arribada de nous residents, ja es va poder observar durant la industrialització, al segle XIX, quan molts treballadors del camp es van traslladar a les grans ciutats per treballar en les noves indústries, el que va provocar un augment de la incidència de la malaltia, de la mateixa forma que en els darrers 20 anys el trasllat de persones de països poc industrialitzats a l'Europa Occidental, l'Amèrica del Nord i la resta de països més industrialitzats, ha fet créixer el nombre de casos de TB en aquests (63-65).

Les causes que provoquen un augment de la vulnerabilitat a la TB entre la població immigrant són de diferents tipus:

*Socioeconòmiques:* al trobar-se exposats a unes males condicions d'habitatge, amuntegament i major exposició a la infecció per TB, malnutrició, males condicions de treball i exclusió social.

*Sanitàries:* Les dificultats per tenir cura de la pròpia salut, amb salaris en general inferiors als dels habitants autòctons del país, o la manca de cobertura sanitària, fa



que la despesa sanitària sigui una càrrega inusualment alta, i l'atenció mèdica no visualitzada com una prioritat. A això cal afegir a un recel a acudir a centres públics de salut per la por de ser detectats al no tenir regularitzats alguns documents d'estada al nou país, i poder ser deportats si se'ls detecta la malaltia.

Finalment cal considerar un tercer factor. *El trasllat des d'un país d'origen amb deficient sistema de salut i el viatge.*

La gran majoria de persones que opten per immigrar ho fan des de països amb sistemes sanitaris molt febles, en alguns casos quasi inexistents per la presència de conflictes bèl·lics oberts o latents, i que no poden oferir una atenció adequada a la seva població, que té una difícil accessibilitat a sistemes de salut d'una mínima qualitat, que detectin o puguin curar malalties com la TB. És per això que alguns immigrants poden iniciar el seu trasllat quan estan ja infectats, en alguns casos malalts.

El mateix viatge fins a arribar al país de destí és un risc per les condicions de precarietat que solen patir, amb malnutrició i amuntegament en espais mal ventilats, com mitjans de transport o camps d'internament, al costat d'altres persones que ja tenen infeccions prèvies, situacions que augmenten la probabilitat d'infecció.

Tots aquests factors actuen de barrera, per a la detecció de la malaltia i poder desenvolupar estratègies de

prevenció i control de la TB específiques per aquest col·lectiu.

## 2.2 TUBERCULOSI IMPORTADA O ADQUIRIDA DESPRÉS DE L'ARRIBADA AL NOU PAÍS?

La qüestió sobre si la majoria de casos de la malaltia tuberculosa dels immigrants són deguts a una reactivació d'una antiga infecció adquirida en el seu país d'origen o, si és una malaltia adquirida després de la seva arribada al nou país, afavorida per les males condicions socials, econòmiques o sanitàries en que viuen una part important dels nou vinguts, és de difícil resposta amb les dades de que disposem avui dia. Alguns estudis suggereixen que els immigrants dels països en desenvolupament són joves i sans, i tenen la capacitat per mantenir infeccions asimptomàtiques durant un llarg període de temps (66).

En immigrants que venen de països amb unes taxes de malaltia molt elevades és probable que en els primers 5 anys d'estada (67), la seva TB es degui a progressió a partir d'infeccions, o reactivacions de la malaltia, adquirides en el seu país, en una part important d'aquests nous casos (68).

Diversos estudis europeus han intentat explicar els patrons de transmissió de la TB entre persones immigrants recents i els habitants autòctons. Les estratègies de genètica

molecular han demostrat que les persones nascudes a l'estranger, malaltes de TB, eren molt menys propenses a estar agrupades en clústers, de les mateixes soques de bacils, el que suggereix un major percentatge d'infecció abans de la seva arribada, i també, que una gran part de la transmissió entre els autòctons i les poblacions d'origen estranger era principalment causada per soques autòctones en el país d'arribada de l'immigrant. Les soques dels malalts tuberculosos autòctons tenien una tendència més elevada a agrupar-se, que les dels nousvinguts (69).

Altres estudis informen de taxes de permeabilitat de transmissió més altes i recents entre la població immigrant i autòctona (70), o conclouen que la transmissió recent no jugaria un paper important en la TB entre els immigrants (71). Un estudi del 2015 amb un clúster de 44 pacients, fet a Noruega, conclou que la majoria dels casos del grup ja estaven infectats a l'arribada, la qual cosa indica que la seva malaltia podria ser deguda a la reactivació endògena, en lloc de la transmissió recent després de l'arribada a Noruega (72).

Una revisió sistemàtica entre 1990 i 2012 va proporcionar evidència que la TB en una població nascuda a l'estranger no tenia una influència significativa sobre la TB entre la població nativa de la Unió Europea (73).

Es van identificar 15 estudis realitzats durant el període 1992-2007 amb un total de 12.366 casos amb un 49,2% de nascuts a l'estranger. La proporció de clústers aïllats va oscil·lar entre el 8,5% i el 49,1% del nombre total de casos de TB genotipats, i entre aquests casos els nascuts a l'estranger eren tant o més propensos a tenir soques aïllades que els casos nascuts al país. Una tercera part dels grups eren mixtes entre estrangers i nascuts al país. La transmissió creuada entre les poblacions natives i estrangeres era bidireccional, amb àmplies diferències entre els estudis.

Un recent estudi de projecció a 5 anys realitzat a Alemanya a partir de l'onada de refugiats que estan arribant sol·licitants d'asil (74), calculant una disminució de la immigració a la meitat cada any a partir del 2014, va preveure que apareixeran uns 10.090 casos addicionals de TB per al final del cinquè any, dels quals 5.976 casos de TB pulmonar i 143 casos de TB-MDR o XDR-TB.

En cas d'una afluència de sol·licitants d'asil que no canviés, és a dir no disminuís, durant el període de 5 anys, sorgirien 19.031 casos de TB, dels quals 377 serien TB-MDR. Entre els treballadors de la salut es desenvoluparien 87 casos de TB en el mateix període, dels quals 3 casos de TB-MDR.

A nivell de l'estat espanyol s'han realitzat alguns estudis amb l'objectiu de determinar les diferents característiques socials, clíniques i microbiològiques entre els casos de TB en nadius i immigrants per a poder aplicar de mesures de control més estrictes tant durant el tractament de seguiment, com per supervisar el pacient a la finalització del tractament en aquest col·lectiu (75).

### 2.3 SITUACIÓ ACTUAL DE LES ESTRATÈGIES RECOMANADES PER A IDENTIFICAR LA TUBERCULOSI I LA INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT

Malgrat que els estudis confirmen que els immigrants recents són un col·lectiu de risc elevat per a patir malaltia tuberculosa, o per a desenvolupar-la en els primers anys després de la seva arribada, les estratègies per aconseguir fer disminuir la prevalença de la malaltia en aquest grup s'han mostrat fins a data d'avui en general poc efectives, no de forma individualitzada, però si de forma general quan es dirigeixen al conjunt del grup.

Diferents estudis afirmen que la recerca de la ITL és una bona via per evitar la aparició de nous casos de malaltia, però els diferents programes que s'han implementat per a poder detectar la malaltia de forma precoç a l'arribada d'aquest grup de persones han mostrat diferents mancances, i, sobretot, un cost efectivitat reiteradament

qüestionat (76,77), que no ha aconseguit una disminució significativa de la incidència de la malaltia.

Alguns experts inclús posen en dubte que s'hagi de fer un cribratge sistemàtic d'aquest grup de persones, després dels migrats resultats obtinguts. És el cas d'un programa destinat a nous immigrants canadencs per a la detecció de la TB a la província d'Ontàrio (77), on es obligatori fer un cribratge sistemàtic de la malaltia quan s'arriba al país. Un estudi de cohort retrospectiu sobre 944.375 immigrants que es van assentar a Ontàrio entre 2002 i 2011, va mesurar les taxes específiques de TB per a cada país d'origen detectades a través de la detecció a l'arribada i la vigilància posterior. L'estudi va concloure que els immigrants procedents de 6 països representaven el 87,3% dels casos totals de TB activa detectats mitjançant el cribratge. Per això es desaconsella el cribratge universal de la TB en els nous immigrants i es recomana centrar la recerca de casos només en països amb altes taxes d'incidència, per augmentar l'eficàcia i l'eficiència de la detecció.

També s'ha mostrat l'efectivitat d'utilitzar mediadors culturals però només per fer seguiment de casos de la malaltia o d'estudi de contactes, però no en la recerca precoç d'infectats o malalts entre els nouvinguts de països en alta prevalença (78).

Una gran part dels estudis i de les revisions que es fan van dedicades sobretot a l'estratègia per a control de malalts de TB ja diagnosticats i a l'organització dels diferents serveis nacionals, però dediquen poc espai a parlar de les estratègies de recerca d'ITL o TB en col·lectius de risc, com és el cas de la immigració des de països amb altes taxes, com per exemple mostra l'excel·lent revisió feta pel "*National Institute for Health and Care Excellence*" de la Gran Bretanya (79), on es compara l'organització, estratègies i resultats de cinc àrees- Regne Unit, Nova York, Canada, Barcelona i Holanda-, però en el sumari de 133 pàgines no es troba cap apartat específic dedicat a la recerca activa i precoç de la ITL o TB a la població immigrant.

La recent onada de refugiats que ha arribat a la Europa Occidental i la seva reclusió temporal en centres d'asil, ha permès realitzar alguns estudis en aquesta població agrupada i detectar entre aquestes persones iTL o TB. És el cas d'una experiència a un centre del Nord de Sardenya (109 immigrants) que va concloure que la PT pot no ser una prova de detecció adequada de la població immigrant, (80).

Una revisió sistemàtica i meta-anàlisi (81) per determinar el rendiment de la detecció activa de la TB entre els nous immigrants, va mostrar que la taxa de TB pulmonar va ser

de 3,5 casos per cada 1.000 examinats. Per als refugiats, sol·licitants d'asil i els immigrants regulars les estimacions van ser 11,9, de 2,8 i de 2,7.

#### 2.4 L'ATENCIÓ PRIMÀRIA EN LA RECERCA D'IMMIGRANTS AMB AFECTACIÓ PER TUBERCULOSI

El paper de l'AP en el control la TB entre la població immigrant recent, tant en la recerca de nous casos com en la de la ITL, s'ha assenyalat com a clau en diferents treballs, com per exemple un estudi de cohorts retrospectiu de 11 anys per avaluar l'efectivitat del cribratge d'ITL en els immigrants a Leicestershire (82), en el moment del seu registre a l'AP, i que va concloure que un 60% del casos de TB registrats (511) es podien haver pogut potencialment prevenir, i que la detecció d'ITL a l'AP és una estratègia eficaç per a la identificació de potencials immigrants amb alt risc de desenvolupar TB.

Alguns estudis reflecteixen la dificultat de fer un cribratge als immigrants fora de l'àmbit de l'AP. És el cas d'un estudi (83) que es va realitzar a través de dues consultes de medicina general adjuntes al servei urgències hospitalari en una zona amb un alt índex d'immigració i sobre persones d'origen estranger de països d'alta prevalença. De 1235 persones registrades en 6 mesos a les urgències hospitalàries, 453 van anar a les consultes de cribratge de



TB, i encara que la intervenció va augmentar la prevalença de la TB latent diagnosticada, cap dels 6 pacients detectats va arribar a completar el tractament.

Un altre estudi, també realitzat al Regne Unit, enviant un qüestionari a 192 àrees d'AP (84), preguntant quines estratègies tenien per detectar la malaltia tuberculosa o la ITL, i quins eren els mètodes utilitzats va mostrar que dels 177 centres que van respondre, tots van emprendre accions de cribratge als nous pacients que venien de països de risc en resposta a la presència prèvia de Rx de tòrax alterades, però només 107 centres (el 60,4%) havien fet alguna recerca activa de ITL. Molt pocs pacients van ser diagnosticats de TB i un percentatge del 7,85% es van identificar com ITL. Es va detectar un alt grau d'heterogeneïtat en la selecció de la població participant i en el mètode de cribratge, amb una considerable desviació de les directrius nacionals que ja existeixen.

En un estudi fet a Itàlia es va fer recerca mitjançant cribratge verbal de símptomes suggestius de TB en els immigrants de 3 centres d'AP de la província de Roma (85). Els individus que van informar almenys un símptoma van ser remesos a una clínica de la TB per a estudi diagnòstic. Entre 2142 immigrants registrats, 254 (11,9%) van informar d'almenys un símptoma suggestiu de TB

activa i 176 van ser remesos a la clínica de la TB, i en 7 individus es va diagnosticar TB.

### 3. HIPÒTESI DE TREBALL

En els països occidentals es pot observar una disminució progressiva de la incidència de patologia tuberculosa global. Aquest descens, que és sobretot a expenses de la població autòctona, s'alenteix perquè alhora la incidència de TB entre la població immigrant, sobretot en els primers anys des de l'arribada al nou país, ha augmentat exponencialment (63-65).

Els immigrants amb TB acostumen a ser més joves (86) i tenen major una major prevalença de formes extrapulmonars (87), així com taxes de resistència als fàrmacs antituberculosos molt més elevades. Una part important d'aquest col·lectiu no sol acudir als serveis sanitaris en les fases inicials de la malaltia, bé sigui per motius econòmics, per por a haver de deixar de treballar, per manca de cobertura sanitària en funció dels països, o per recel cap a les institucions públiques del nou país per temor a ser estigmatitzats o identificats.

Tot això fa que en molts casos, fins que la malaltia no es troba en fases avançades, no arribin als serveis sanitaris, i es faciliti el contagi a més persones, sobretot entre el mateix col·lectiu d'immigrants (75).

Per aquests motius exposats i considerant que la malaltia entre els immigrants recentment arribats presenta no

només una més alta incidència, sinó també una més elevada complexitat (formes extrapulmonars, resistències), una bona estratègia és fer una recerca activa de malalts, i també d'infectats, entre aquesta població de risc, per poder detectar i intervenir de forma precoç en la detecció i posterior curació de la malaltia i evitar nous contagis.

En l'apartat anterior (2.3) ja s'han exposat que hi ha hagut diferents iniciatives però amb poc èxit per poder detectar aquests pacients infectats o malalts, i que malgrat que l'AP ha estat assenyalat com un lloc ideal per fer aquesta detecció, quan es fa una recerca booleana a PubMed amb les paraules "Tuberculosis AND immigrant(\*) AND Primary Care" només obtenim 36 articles, si la recerca es fa amb les paraules " Latent Tuberculosis AND immigrant(\*) AND Primary Care" es redueixen a 13, situació que no deixa de sorprendre. Si la recerca es fa sense afegir-hi Atenció Primària, és a dir "Latent Tuberculosis AND immigrant"(\*) el nombre d'articles arriba als 182.

Quan la recerca només es limita a paraules MESH, l'acrònim de Medical Subject Headings, i escrivim a la recerca: ("Emigration and Immigration"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh], deixant la banda la infecció latent, el nombre d'articles arriba als 1.184. Si hi afegim Primary Care es tornen a limitar a 13.

Amb aquestes xifres sembla confirmar-se que malgrat que alguns estudis apunten a l'AP com un bon lloc per iniciar el cribratge d'ITL o de TB, hi ha molt pocs estudis que mostrin experiències reals sobre el terreny realitzades en aquesta àrea i amb elevada adherència dels pacients a les proves. Alguns dels estudis observacionals realitzats sobre diferents patologies dels immigrants, entre les que es trobava també la TB, però no específicament sobre ella, i amb bon desplegament de mitjans i assessorament dels serveis públics de salut, han mostrat la dificultat d'aconseguir una bona adherència dels pacients a la prova més bàsica i important en el cribratge, la PT, amb percentatges de proves realitzades i llegides de només el 15% (88) del total de pacients a qui se'ls hi ha proposat de realitzar.

Per tot això les hipòtesis de treball serien que:

1/ La posta en marxa d'una experiència de detecció d'ITL i TB des d'un CAP amb elevada prevalença de TB i d'immigrants, adreçat sobretot al pacient que es donen d'alta administrativa al centre (però també a aquells que han arribat fa menys de 5 anys), facilitant al màxim i sense dilació la realització de les proves que se'ls demanen com a cribratge, evitarà en un alt percentatge la pèrdua de pacients susceptibles de ser estudiats, aconseguirà que una part important dels pacients sotmesos a estudi acabin

realitzant les proves de complementàries que se'ls demanen, i posteriorment que vinguin a la visita de seguiment que se'ls proposa per poder explicar els resultats obtinguts i iniciar la teràpia corresponent si cal, o ampliar l'estudi.

2/ Degut a la estreta col·laboració o cooperació ja assumida, en els casos de TB o de ITL que es detectin a la pròpia ABS el compliment dels corresponents tractaments serà molt elevat.

3/ En conjunt confirmar que aquesta forma de recerca sistemàtica de la població malalta i infectada es realitzable en aquest col·lectiu des de l'AP i és útil com a mesura preventiva.

## 4. OBJECTIUS

### 4.1 OBJECTIU PRINCIPAL

Demostrar que un programa cribratge per TB adreçat a immigrants i realitzat des d'un CAP d'una àrea socialment deprimida, permet millorar la detecció i el control de la malaltia.

### 4.2 OBJECTIU SECUNDARIS

1/ Detectar pacients amb TB entre el col·lectiu d'immigrants de països amb alta incidència de la malaltia que venen per primera vegada al CAP.

2/ Detectar malalts amb ITL i seleccionar aquells candidats a realitzar TITL.

3/ Mostrar que una sistemàtica de treball basada en la realització àgil de les proves que es demanen i en l'educació sanitària explicant clarament a cada pacient la importància del que es fa, millora l'adherència inicial al programa, però també la posterior (que el pacient vingui a les visites de control) i compleixi el tractament prescrit.

4/ Valorar el grau de concordança entre la PT i els IGRA com a part de l'estudi d'aquesta població.

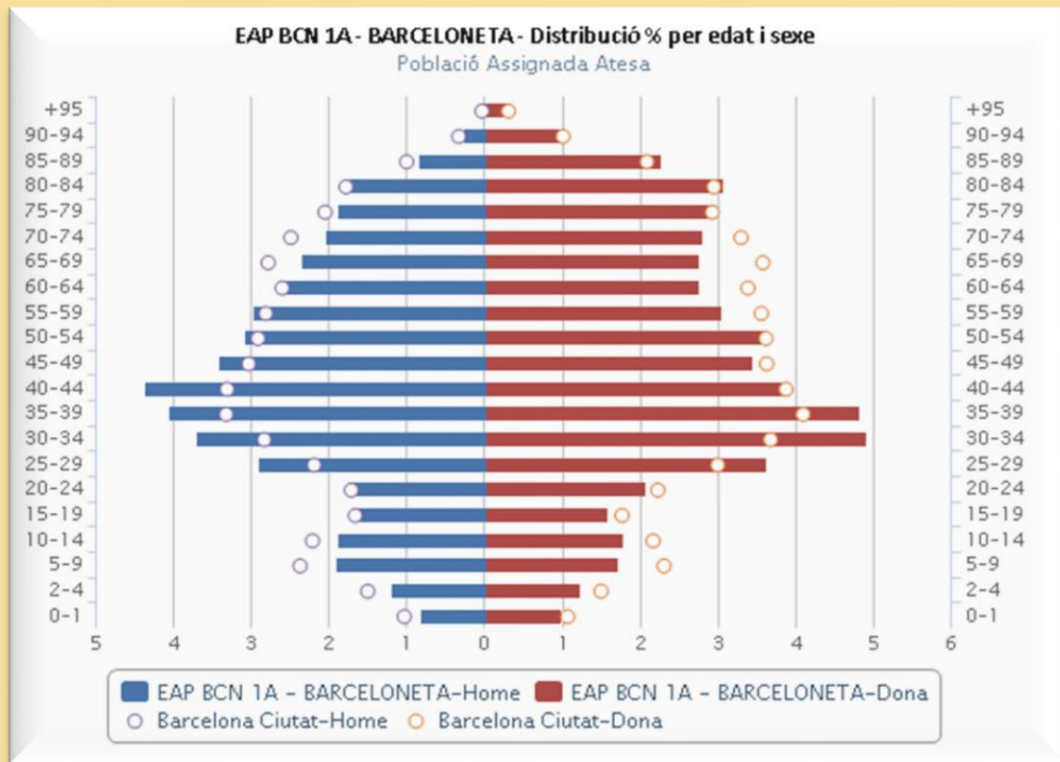
## 5. PACIENTS I MÈTODES

### 5.1 MARC GEOGRÀFIC DE L'ESTUDI I POBLACIÓ DE REFERÈNCIA

El programa es realitzà en el CAP de la Barceloneta, que dóna cobertura sanitària al barri del mateix nom. El barri de la Barceloneta es troba situat al districte de Ciutat Vella (107.000 habitants), i té, segons dades del gener 2014, una població de 15.181 persones.

El barri presenta un alt índex d'envelliment, també més elevat que la resta de la ciutat. L'habitatge es caracteritza per la presència de pisos, la majoria sense ascensor, i molt envellits, amb espai molt reduït (al voltant de 40 metres quadrats), una part importants d'ells ocupats per un nombre elevat de persones que comparteixen aquest espai.





Piràmide poblacional del barri de la Barceloneta.

Font: ABS Barceloneta.

El nombre de població nascuda a l'estranger censada al barri segons dades del Departament d'Estadística de l'Ajuntament de Barcelona, a partir del Padró Municipal d'Habitants a 30 de juny 2014 era de 5.495, el que representa el 36,19% del total de població. Si ho valorem per nacionalitat, considerant que alguns antics immigrants ja han adquirit la nacionalitat espanyola el percentatge baixa al 32,2%. Si només considerem els immigrants de països amb més incidència de TB superior a Catalunya, excloent Europa, EEUU i el Japó, el percentatge de

població provinent de països de risc que viu al barri és del 14.4%.

Si considerem les dades que ens facilita el programa informàtic de l'ABS sobre població assignada, la població immigrant representaria un 11,44.

Població assignada segons eCAP, Desembre 2015  
Distribució per nacionalitat

	Tots els sexes	Home	Dona
AUTOCTON	13.619	6.740	6.879
AMERICA LLATINA	312	142	170
MARROC	144	82	62
ROMANIA	36	13	23
EQUADOR	61	22	39
SUBSAHARA	18	15	3
EUROPA EST	155	57	98
BOLIVIA	32	13	19
PAKISTAN	144	121	23
COLOMBIA	56	26	30
EUROPA OEST N.1	340	140	200
XINA	14	8	6
EUROPA OEST N.0	330	154	176
SUBCONTINENT INDI	40	35	5
ASIA: ALTRES N.0	19	11	8
MAGREB	22	17	5
ALTRES N.1	22	11	11
ASIA: ALTRES N.1	6	4	2
ALTRES N.0	8	6	2
Totes les nacionalitats (anàlisi per EAP)	15.378	7.617	7.761

Població assignada al CAP Barceloneta.

Font: ABS Barceloneta.

Però aquestes diferents fotos fixes no s'acosten del tot a la realitat, perquè es basen en el padró o en registre d'alta al centre sanitari, i una part important de la població immigrant del barri és flotant i canvia amb facilitat d'habitatge o no estan empadronats o donats d'alta al CAP del barri. Per donar-se d'alta al CAP només es demana que estiguin empadronats a Catalunya, hi ha lliure elecció de centre i també es visita d'Urgències als transeünts. També cal considerar que hi ha una part dels immigrants que no està censats, però que viuen al barri.

Pel que fa referència a l'origen de la població immigrant, el primer grup per nombre a Ciutat Vella, són els provinents d'Àsia, sobretot del Pakistan, i en menor proporció de la resta del continent, però després hi ha predomini de persones que venen de la zona del Magrib, d'altres països de l'Àfrica, de països sud-americans, i, de països de l'est d'Europa i de l'Europa Occidental.

## 5.2 SITUACIÓ ACTUAL DE LA TUBERCULOSI A CIUTAT VELLA I A LA BARCELONETA.

Segons dades de l'Agència de Salut Pública de Barcelona l'any 2013 es van detectar 329 casos de TB en residents a Barcelona, el que suposa una taxa d'incidència de 20,4/100000 hab.). Seguint els patrons abans esmentats a

la població autòctona es va reduir un 14%, amb una incidència de 12,9/100.000 hab., i en immigrants va augmentar un 6% fins 53,4/100000 hab. A Ciutat Vella es registra la incidència més alta (67/100.000 hab.), amb un 83% de casos en immigrants. El barri de la Barceloneta es manté habitualment en un nivell molt més elevat que la resta de Barcelona, i lleument inferior al de Ciutat Vella.

Tal i com es pot veure en els gràfics que a continuació es detallen, i que comprenen el període 1987-2015, des dels finals dels anys 90 del darrer segle, tant al districte de Ciutat Vella com també al barri de la Barceloneta, hi ha un increment progressiu del nombre de casos de TB entre el col·lectiu d'immigrants respecte al d'autòctons, i des de l'any 2003 a Ciutat Vella representen ja sempre més del 50% de casos ( els darrers 5 anys sempre per sobre del 50%). A la Barceloneta trobem una tònica similar, amb percentatges superiors del 50% de casos entre immigrants des del 2008 (excepte els anys 2011, 2014 i 2015 que es situa en un 40%).

Les gràfiques evidencien el que ja es descriu en molts estudis i revisions, és a dir que el nombre de casos entre el col·lectiu d'immigrants de països de risc amb elevada de prevalença de TB, és molt superior al percentatge que

representen sobre la població total, en aquest cas del districte de Ciutat Vella.

### Casos de TB a la Barceloneta 1987-2015.

Any	Autòctons	Immigrants	Total
1987	21	1	22
	95,50%	4,5%	100,00%
1988	19	1	20
	95,50%	5,00%	100,00%
1989	17	0	17
	100,00%	0,00%	100,00%
1990	16	1	17
	94,10%	5,90%	100,00%
1991	25	1	26
	96,20%	3,80%	100,00%
1992	29	2	31
	93,50%	6,50%	100,00%
1993	31	2	33
	93,90%	6,10%	100,00%
1994	26	1	27
	96,30%	3,70%	100,00%
1995	28	2	30
	93,30%	6,70%	100,00%
1996	24	2	26
	92,30%	7,70%	100,00%
1997	20	2	22
	90,90%	9,10%	100,00%
1998	19	1	20
	95,00%	5,00%	100,00%
1999	12	2	14
	85,70%	14,30%	100,00%
2000	15	2	17
	88,20%	11,80%	100,00%
2001	15	7	22
	68,20%	31,80%	100,00%
2002	18	4	22
	81,80%	18,20%	100,00%
2003	13	0	13
	100,00%	0,00%	100,00%
2004	7	6	13
	53,80%	46,20%	100,00%
2005	9	3	12
	75,00%	25,00%	100,00%
2006	8	4	12
	66,70%	33,30%	100,00%
2007	6	3	9
	66,70%	33,30%	100,00%

2008	2	3	5
	40,00%	60,00%	100,00%
2009	2	2	4
	50,00%	50,00%	100,00%
2010	3	8	11
	27,30%	72,70%	100,00%
2011	3	1	4
	75,00%	25,00%	100,00%
2012	2	4	6
	33,30%	66,70%	100,00%
2013	3	2	5
	60,00%	40,00%	100,00%
2014	3	6	9
	33,30%	66,70%	100,00%
2015	6	4	10
	60,00%	40,00%	100,00%
Total	402	77	479
	83,90%	16,10%	100,00%

#### CASOS DE TB A CIUTAT VELLA 1987-2015.

Any	Autòctons	Immigrants	Total
1987	132	15	147
	89,80%	10,20%	100,00%
1988	194	14	208
	93,30%	6,70%	100,00%
1989	142	17	159
	89,30%	10,70%	100,00%
1990	136	21	157
	86,60%	13,40%	100,00%
1991	181	26	207
	87,40%	12,60%	100,00%
1992	191	35	226
	84,50%	15,50%	100,00%
1993	189	34	223
	84,80%	15,20%	100,00%
1994	206	31	237
	86,90%	13,10%	100,00%
1995	177	23	200
	88,50%	11,50%	100,00%
1996	152	24	176
	86,40%	13,60%	100,00%
1997	114	21	135
	84,40%	15,60%	100,00%
1998	85	24	109
	78,00%	22,00%	100,00%
1999	89	25	114
	78,10%	21,90%	100,00%

2000	80	62	142
	56,30%	43,70%	100,00%
2001	66	60	126
	52,40%	47,60%	100,00%
2002	71	62	133
	53,40%	46,60%	100,00%
2003	45	65	110
	40,90%	59,10	100,00%
2004	38	48	86
	44,20%	55,80%	100,00%
2005	37	55	92
	40,20%	59,80%	100,00%
2006	35	62	97
	36,10%	63,90%	100,00%
2007	34	71	105
	32,40%	67,60%	100,00%
2008	20	61	81
	24,70%	75,30%	100,00%
2009	23	41	64
	35,90%	64,10%	100,00%
2010	21	84	105
	20,00%	80,00%	100,00%
2011	20	59	79
	26,30%	74,70%	100,00%
2012	11	55	66
	16,70%	83,30%	100,00%
2013	13	65	78
	16,70%	83,30%	100,00%
2014	17	47	64
	26,60%	73,40%	100,00%
2015	23	35	58
	39,70%	60,30%	100,00%
Total	2542	1242	3784
	67,20%	32,80%	100,00%

Font. Agència de Salut Pública de Barcelona.

### 5.3 PREPARACIÓ PRÈVIA A LA POSTA EN MARXA DEL PROGRAMA

Malgrat que des de fa anys la Guia i Proposta per a la prevenció i control de la TB a la Regió Sanitària de Barcelona (2), document de referència per la TB, en seu apartat 2.2 dedicat a la detecció de col·lectius d'alt rics,

recomana als professionals sanitaris que “han de considerar els factors de risc quan examinin pacients independentment que presentin símptomes suggestius de “malaltia tuberculosa”, i entre aquests grups es troben els “immigrants procedents de països amb una elevada prevalença de TB (>100/100.000 hab.)”, la realitat és que la recerca activa entre aquest i altres grups de risc es escassa o nul·la, des d’un punt de vista de treball sistemàtic als CAPs.

El primer pas va ser presentar i explicar el programa a la direcció del Centre per a que hi donés el vist i plau, al ser un projecte que ajudava a complir les recomanacions de la Guia de TB de l’àrea de Barcelona, també en l’àmbit de l’AP, però que precisava de la col·laboració, més enllà de l’investigador principal, d’altres serveis del CAP per a dur-lo a terme.

Una vegada aconseguit el compromís de direcció calia contactar amb altres serveis, ara de fora del CAP, que també havien d’intervenir-hi.

En conjunt per posar en marxa el programa calia coordinar fins a 5 diferents serveis de tres entitats diferents, que havien de col·laborar-hi. UAU del CAP. El Servei d’Infermeria del CAP. El Servei de Radiologia de l’Hospital del Mar, el de referència del Centre. També el Servei de



Malalties Infeccioses de l'Hospital del Mar, que donava suport mèdic i alhora facilitava els tubs per a poder realitzar les proves d'IGRA, i el seu trasllat al laboratori corresponent que realitzava aquesta prova, i que no era el de referència del CAP. Finalment el mateix laboratori que facilitava els resultats de les proves d'IGRA.

#### 5.4 MOSTRA

La mostra dependria del nombre de persones immigrants que quan acudissin al centre a donar-se d'alta administrativa, se'ls oferís la possibilitat d'entrar al programa i expressessin, la seva voluntat i conformitat a fer-ho. El període previst va ser d'uns 2 anys.

#### 5.5 PROJECTE SOSTENIBLE

Una de les intencions de la posta en marxa del programa era poder provar que realitzar aquesta iniciativa no era un fet aïllat o un esforç puntual i limitat en el temps, sinó que es podia integrar en la dinàmica habitual dels diferents serveis que hi participaven sense alterar la seva feina. És a dir que era una iniciativa que es podia allargar "*sine dia*", i que es podia exportar a altres centres, en definitiva que era un projecte sostenible en el temps. La importància d'aquest fet va ser especialment valorada en el projecte inicial, per això es van fer reunions prèvies amb totes les parts

implicades per poder conèixer el grau de treball extra que podia significar col·laborar en el programa, i es va concloure que es podia realitzar el treball de cribratge de TB, com una part de la feina habitual dels diferents serveis, i sense que això significués un grau de complexitat afegida o de carrega de treball significativa. Es disposava de referents en tots els serveis implicats.

## 5.6 METODOLOGIA DE TREBALL.

Després de tenir en compte la revisió bibliogràfica feta, i descrita en els apartats 2.3 i 2.4, es va concloure que per aconseguir un significatiu grau de participació en el programa calia coordinar les diferents proves a realitzar, de forma que es realitzessin de la forma més ràpida possible, en terminis de temps que facilitessin l'adherència al programa. Per això es va dissenyar uns algoritmes de treball que permetessin que les persones que s'integraven al programa coneguessin en cada moment quin era el següent pas a realitzar, i fossin acompanyades i dirigides al següent servei, sense quedar en cap moment en situació d'espera per saber que calia fer, on calia anar i quina era la següent persona de referència.

## 5.7 ALGORITMES DE TREBALL.

A tots els immigrants procedents de països de risc que venien a donar-se d'alta per primera vegada al centre se'ls hi proposava d'integrar-se en un programa de TB que s'havia posat en marxa, explicant els motius, com l'alta prevalença al seu país d'origen i els beneficis de detectar una malaltia que en estadis inicials, moltes vegades no donava simptomatologia, i no es diagnosticava fins a fases més avançades. Es disposava d'uns opuscles amb informació sobre la malaltia en diferents llengües.

Si el pacient acceptava se li demanava el seu consentiment signant un escrit en el que es podia llegir: "En el marc de detecció de malalties transmissibles com a part de la prevenció de la salut, que es realitza al nostre centre se li proposa el cribratge de la infecció i de la malaltia tuberculosa. Que aquesta activitat consistirà en la realització d'una PT i de dues Rx toràciques. Que en funció dels resultats se li practicarà una analítica sanguínia en una segona fase. Que es demana la seva col·laboració i consentiment per a la realització d'aquesta activitat".

Es disposava d'aquests fulls d'informació i consentiment en diferents idiomes: català, espanyol, anglès, francès, àrab i urdú, que havien estat traduïts per personal del centre

(urdú) i la resta per tècnics del servei de traducció de l'Hospital del Mar (annex 1)

Una vegada la persona havia estat informada i manifestava la seva conformitat per entrar en el programa, des de l'UAU (recepció) s'avisava al servei d'infermeria del centre, i s'adreçava el pacient a un infermer de referència, que en un termini de temps ràpid (5-15 minuts) l'atenia.

Des del servei de la UAU ja s'havia entregat a la persona un full amb la petició de radiografia preparada amb el codi del cribratge de TB (annex 2), excepte a menors de 18 anys i embarassades que estaven exclosos de l'exploració radiològica.

L'infermer o infermera realitzava un qüestionari al pacient, es disposava d'exemplars de l'enquesta també en anglès i urdú (annex 3), per si hi havia problemes amb l'idioma, i posteriorment els dilluns, dimarts i divendres se li realitzava la prova de la tuberculina. La resta de dies es posposava, ja que a l'haver de ser llegida a les 72 hores, coincidia amb dia festiu. Posteriorment, se'ls donava cita per venir a llegir el resultat de la prova, i amb el full de radiologia que ja se'ls havia entregat des de recepció se'ls adreçava al servei de Radiologia de l'Hospital del Mar. El full els identificava com participants al programa, i se'ls hi practicaven les dues radiografies de tòrax en poc temps

(habitualment entre 10 minuts i 1 hora) en funció de l'activitat del servei.

Com que aquests pacients eren altes noves, no tenien targeta sanitària catalana i no es podien enviar les imatges de forma telemàtica els resultats quedaven registrats per nom a l'arxiu informàtic de Hospital.

Totes les radiografies eren informades pels especialistes en Radiologia Toràcica de l'Hospital del Mar, i les imatges i els informes eren recollits i transportats per personal administratiu des de l'Hospital al CAP, i entregats al metge de referència del projecte que les valorava personalment.

Es va considerar la PT + si la induració era superior o igual a 10 mm, excepte en coinfecció amb VIH, immunosupressió, presència d'imatges fibròtiques o radiologia compatible amb TB, contactes recents de malalts tuberculosos i menors de 18 anys amb contacte amb adults de risc per TB. En aquests supòsits el límit es va establir en igual o superior a 5 mm.

A tots els que tenien una PT + o una radiologia toràcica alterada se'ls citava per visita mèdica amb el metge de referència del programa.

Si algun pacient presentava una radiologia alterada compatible amb TB, o simptomatologia suggestiva, se li

aplicava el protocol d'estudi i tractament, d'acord amb la Unitat de referència de TB, així com l'estudi de contactes.

A aquells pacients que presentaven lesions fibròtiques que indiquessin possible malaltia antiga, se'ls aplicava el protocol de TITL, havent descartat prèviament el diagnòstic de TB.

A aquells que presentaven una PT + i una Rx de tòrax normal i estiguessin asimptomàtics, se'ls hi recomanava la realització d'una analítica per realitzar la tècnica de l'IGRA, un mètode de quantificació de la resposta immunitària cel·lular que utilitza antígens micobacterians per estimular cèl·lules T sensibilitzades, mitjançant tècnica ELISA (QFN-G-IT o la nova versió TB 7.7), o amb tècnica ELISPOT (T.SPOT.TB), per detecció d'interferó gamma. Els fulls de petició ja estaven preparats (annex 4), i només calia fer l'extracció sanguínia, omplir les dades del pacient a la petició i fer el transport ràpid fins el laboratori.

Aquests mètodes milloren els resultats en immunodeprimits, en vacunats per BCG, evita repetició de proves per efecte Booster, són més sensibles i específics, a la vegada que obvia la possible subjectivitat de la PT.

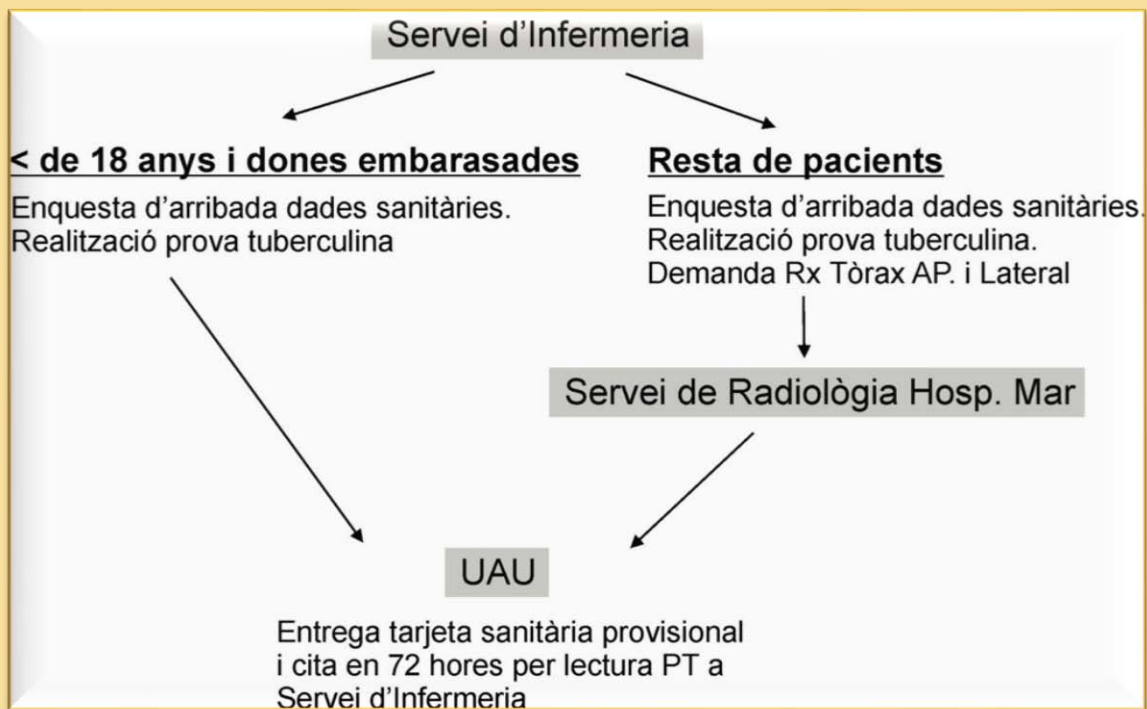
Aquesta tècnica també es realitzava a aquells que presentaven alteracions radiològiques que fessin sospitar TB, encara que la PT fos negativa,

En la mateixa extracció sanguínia, es realitzava una detecció de VIH i una serologia d'hepatitis crònica, prèvia informació i consentiment del pacient, per descartar pacients amb possible immunosupressió.

Posteriorment, es feia la valoració de la positivitat de la prova i es valorava, si calien altres exploracions complementaries, la necessitat de realitzar TITL segons el consens establert d'edat i possibilitat de progrés a TB, sempre valorant benefici risc de la profilaxi.

Es van realitzar uns fulls amb els algorismes de treball del primer dia, el dia d'arribada al centre (Fig. 1) i del tercer dia (Fig. 2), quan es llegia la PT, per a que totes les persones que participaven en el projecte poguessin en cada moment saber sense cap dubte quin era el següent pas del programa.

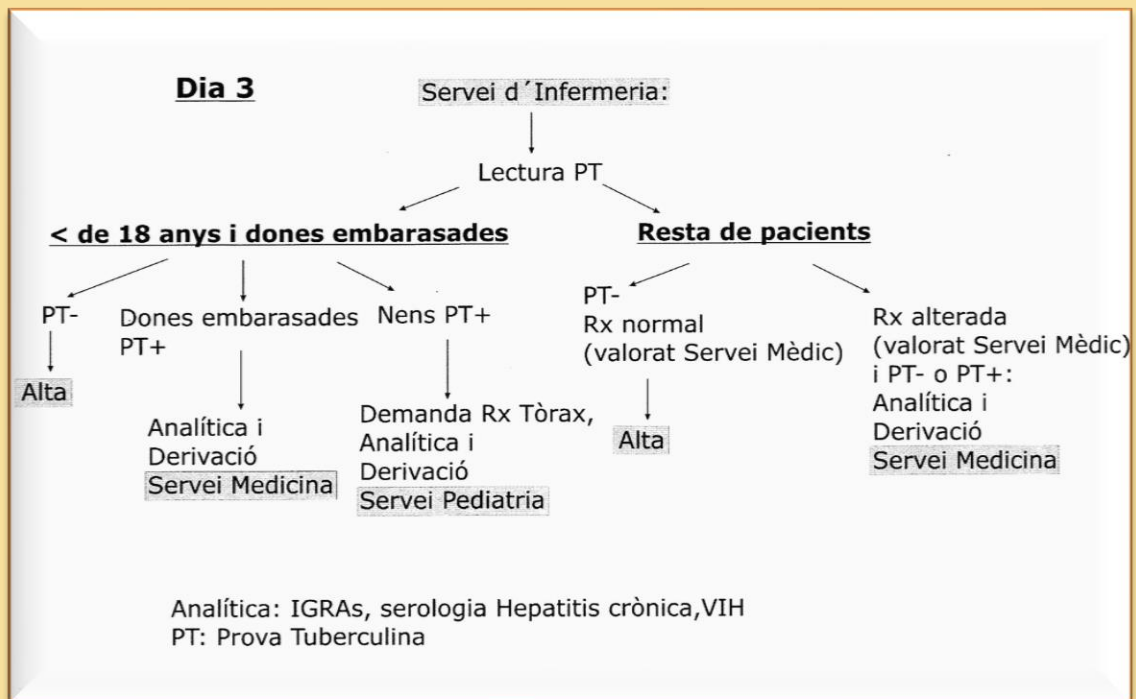
Figura 1



Algoritme treball primer dia.



Figura 2



Algoritme treball tercer dia.

## 6. RESULTATS

### 6.1 ANTECEDENTS

Finalment van entrar a l'estudi 129 persones de 28 països diferents, la nacionalitat més nombrosa era la pakistanesa amb 60 persones, després 15 del Nepal i 12 de la Índia.

Per sexes trobem 91 homes i 38 dones.

De l'enquesta feta a l'arribada al centre obtenim les següents dades.

En relació a si disposen de recursos econòmics, un 68,2% (88) declaren no tenir-ne o que són insuficients, i només un 31,5% (40) creuen que disposen dels recursos econòmics adequats.

Només 6 afirmen que han estat vacunats contra la TB, mentre 26 afirmen que no i la majoria (59.7%) ho desconeixen. Només 3 afirmen que se'ls hi ha realitzat prèviament la PT, d'aquests un diu que era positiva i dos que negativa. També tres afirmen haver patit TB, 69 asseguren que no, la resta ho no ho sap (46) o no contesta (11).

En relació als hàbits tòxics, hi ha un 14% de fumadors (18), un 51,9 que no fumen i un 34,1 % que no contesten o no ho saben. Només 9 persones declaren consumir alcohol (un 7%), i també 3 declaren consumir alguna droga diferent al tabac i a l'alcohol.

Cap va declarar ser VIH + encara que un 34% va dir que ho desconeixia i 7 no van contestar. Sis persones afirmen haver patit hepatitis.

TAULA VARIABLES ANTECEDENTS SEGONS ENQUESTA A L'INICI DEL PROGRAMA

Variable	Valor
N	129
Recursos Econòmics	41 (31,80%)
Gènere (Home)	91 (70,5%)
Coneixement Vacunació Prèvia	6 (4,70%)
Coneixement PPD Previ +	1 (0,8%)
Malaltia Tuberculosa Prèvia	3(2,3%)
Hàbit tabac (Sí)	18 (14,0%)
Consum alcohol (Sí)	9 (7,0%)
Consum altres drogues (Sí)	3 (2,3%)
Coneixement malaltia VIH (Sí)	0 (0,0%)
Hepatopatia Prèvia (Sí)	6 (4,7%)

En relació als antecedents només trobem significació estadística en tabac i alcohol, amb uns valors de p de 0,005 en el consum d'alcohol, i de 0,006 en el de tabac.

A la resta de paràmetres no trobem cap significació.

## TAULES CREUADES ANTECEDENTS

Variable	Tb (infecció o malaltia)	Normal	P
Recursos Ec. (Sí)	4 (25,0%)	21 (31,8%)	0,595
Gènere (Home)	12 (75%)	44 (66,7%)	0,520
Vacunació Prèvia	3 (18,8%)	3 (4,5%)	0,135
PPD Previ +	0 (0%)	1 (1,5%)	0,231
Malaltia TB Prèvia	0 (0%)	3 (4,5%)	0,387
Hàbit tabàquic (Sí)	7 (43,8%)	7 (10,6%)	0,006
Consum alcohol	11 (68,8%)	44 (66,7%)	0,005
Consum altres drogues	13 (81,3%)	42 (63,6%)	0,096
Coneixement VIH previ (No)	16 (100%)	66 (100%)	0,227
Hepatopatia prèvia	2 (12,5%)	3 (4,5%)	0,238

### 6.2 EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES REALITZADES

En el decurs del programa es van realitzar diferents proves complementàries segons els algorismes de treball establerts. Aquests en són els resultats.

#### 6.2.1 PROVA DE LA TUBERCULINA

Es van realitzar 95 PT, 51 van ser negatives, 32 positives, i en 12 les persones no van venir a la visita als tres dies per a llegir els resultats.

## TAULA RESULTATS PROVA DE TUBERCULINA

Prova	Freqüència	Percentatge	Percentatge Vàlid	Percentatge Acumulat
Negativa	51	39,5	39,5	39,5
No llegida	12	9,3	9,3	48,8
No realitzada	34	26,4	26,4	75,2
Positiva	32	24,8	24,8	100,0
Total	129	100,0	100,0	

### 6.2.2 RADIOLOGIA DE TÒRAX

Dels 129 participants a l'estudi, a 82 se'ls va poder realitzar la Rx de tòrax, a 6 no estava indicat fer-ho. Es van trobar 3 persones amb lesions sospitoses de TB, que es va confirmar posteriorment. També es van trobar 7 pacients que mostraven lesions fibròtiques antigues, possiblement tuberculoses, i d' altres 7 que mostraven altres tipus de lesions no tuberculoses.

## TAULA RESULTATS RADIOLOGIA DE TÒRAX

	Freqüència	Percentatge	Percentatge Vàlid	Percentatge Acumulat
No interpretable	1	0,8	0,8	0,8
Lesió no TB	7	5,4	5,4	6,2
Lesió fibròtica antiga	7	5,4	5,4	11,2
Incidència "no realitzada"	1	0,8	0,8	12,4
No realitzada	30	23,3	23,3	35,7
No s'ha de fer	6	4,7	4,7	40,3
Normal	74	57,4	57,4	97,7
Lesió TB	3	2,3	2,3	100,0
Total	129	100,0	100,0	

### 6.2.3 IGRA

Segons l'algoritme de treball, quan un pacient presentava una PT +, se li realitzava una extracció sanguínia per a realitzar la tècnica d'IGRA per quantifica "in vitro" la resposta immune cel·lular, mitjançant una citocina que produeixen els limfòcits T, CD4 i CD8.

A 95 pacients no es va demanar la prova d'IGRA. Es van demanar proves d'IGRA a 34 pacients, de les quals 13 van sortir positives, 2 corresponien a dos dels casos de TB trobats a l'estudi, al tercer ja no se li va realitzar, per l'evidència radiològica, i 11 corresponien a persones diagnosticades com a ITL.

En 16 altres casos (de PT +) els IGRA demanats van ser negatius. A 4 que se'ls hi va indicar fer-ho no van venir a l'extracció, i 1 cas va ser qualificat pel laboratori com de resultat "indeterminat".

TAULA RESULTATS IGRA

	Freqüència	Percentatge	Percentatge Vàlid	Percentatge Acumulat
No demanats	95	73,6	73,6	73,6
Indeterminat	1	0,8	0,8	74,4
Negatiu	16	12,4	12,4	86,8
No realitzat	4	3,1	3,1	89,9
Positiu al límit	1	0,8	0,8	90,7
Positiu	12	9,3	9,3	100,0
Total	129	100,0	100,0	

### 6.3 ALTRES DIAGNÒSTICS O SOSPITES DIAGNÒSTIQUES

Durant l'estudi es van detectar altres patologies no relacionades amb la TB. Es van detectar 7 casos amb alteracions no tuberculoses a la Rx tòrax, com per exemple un pacient amb sospita de síndrome de Poland, un altre amb un lòbul accessori de la vena àcigos, o un vessament pleural dret, que es va acabar diagnosticant com miocardiopatia.

També es va detectar un cas d'HTA no diagnosticada.

Per l'anamnesi es va detectar un cas de VHC que no seguia cap control, i en els anàlisi es van detectar 2 casos més VHC, no diagnosticats

#### TAULA RESULTATS FINALS EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

Variable	Valor
N	129
PPD +	32 (24,8%)
Rx. Tòrax alterada per qualsevol causa	17 (13,1%)
IGRA +	13 (10,1%)
Hepatitis C	2 (1,6%)
Altres patologies	4 (3,2%)
Malalts o infectats per TB	16 (12,5%)

#### 6.4 DISTRIBUCIÓ PER AVALUACIÓ DE RESULTATS

Per poder quantificar els resultats es van distribuir les 129 persones en dos grups, aquells que no presentaven cap patologia relacionada amb la TB, i els que van ser diagnosticats de TB o d'ITL i candidats a TITL.

#### 6.5 CONSIDERACIÓ DE PACIENT AMB INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT I CANDIDAT A TRACTAMENT

Com que el programa no era un estudi de contactes sinó un cribratge sobre un col·lectiu de risc, alguns d'ells possiblement vacunats, considerant que el test amb IGRA és útil per detectar aquells pacients vacunats amb BCG que presenten PT positiva (89), que és més específic per a discriminar la ITL en relació a pacients infectats per altres micobacteris, i que alguns estudis suggereixen que la seva positivitat podria indicar infecció recent (90), es va decidir, com a norma general, per considerar a un pacient com a infectat per *M. tuberculosis* i candidat a realitzar la quimioprofilaxi, que les dues proves (PT i IGRA) fossin positives, encara que cada cas es va personalitzar en funció de la clínica.



## 6.6 CASOS DE TUBERCULOSI

Durant l'estudi es van diagnosticar 3 casos de TB confirmada. Un altre possible cas de sospita de TB segons la Rx de tòrax, no es va poder confirmar, perquè el pacient malgrat fer-se la PT no va tornar per llegir-la ni a cap altra visita. Es va intentar contactar amb ell en diferents ocasions i per diferents mètodes, però no es va aconseguir. Finalment es va esbrinar que havia sortit de l'estat.

Dels tres casos confirmats, un d'ells es va ser diagnosticat d'adenitis tuberculosa laterocervical, havia estat vacunat amb BCG, i va entrar en programa ETODA (Tractament Directament Observat). Un altre cas era un pacient bacil·lífer, amb una radiologia de tòrax amb caverne, que tenia l'antecedent de compartir pis amb 6 o 7 persones més. El tercer cas era un pacient amb Rx de tòrax amb patró intersticial i un TC que estava informat com d'adenopaties compatibles amb TB/limfoma. Es va realitzar estudi mitjançant ecografia-PAAF. Els cultius van ser positius per *M. tuberculosis*. Tots els casos eren multisensibles segons antibiograma i es va iniciar tractament amb 4 fàrmacs, evolucionant favorablement.

En el tres casos el PPD era + (15, 12 i 15 mm. respectivament). En dos dels tres casos els IGRA eren +,

en un d'ells ja no es va realitzar per l'evidència de malaltia que mostrava la radiologia.

## 6.7 CASOS D'INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT

Es varen detectar 29 persones amb PT + i orientades com ITL (els altres tres casos de PT + eren pacients amb TB), el que representa un 30,5% de totes les que es van realitzar, que arriba al 33,3% d'ITL si només comptabilitzem els que van tornar per llegir la prova a les 72 hores. En relació al conjunt de participants del programa, considerant aquells que no se la van realitzar, el percentatge seria del 22,4%.

Un total de 13 persones van ser diagnosticades d'ITL i candidats a TITL, d'acord amb els criteris establerts. Totes elles tenien una prova de tuberculina igual o superior a 10 mm, en 11 d'elles els IGRA mostraven positivitat, i en les dues restants, un era indeterminat i l'altre no es va realitzar. D'aquestes 13 persones, en 7 d'elles es va indicar TITL, d'acord amb els criteris habitualment establerts (91) (risc elevat de progressió a malaltia, toxicitat, garantia de seguiment, etc.), mentre que en les altres 6 es va desestimar, ja sigui per edat, per no desitjar la persona fer la quimioprofilaxi, o d'altres motius.

Els protocols farmacològics escollits per el TITL van ser la H per un període de 6 mesos, o la H i R durant 3 mesos en alguns casos d'hepatopatia prèvia o per escurçar el temps de tractament per altres motius. Les 7 persones van finalitzar el tractament sense cap incidència. Es feien controls de proves hepàtiques a l'inici i als 3 i 6 mesos.

En 9 dels 13 pacients amb ITL la lectura de la PT era superior als 15 mm.

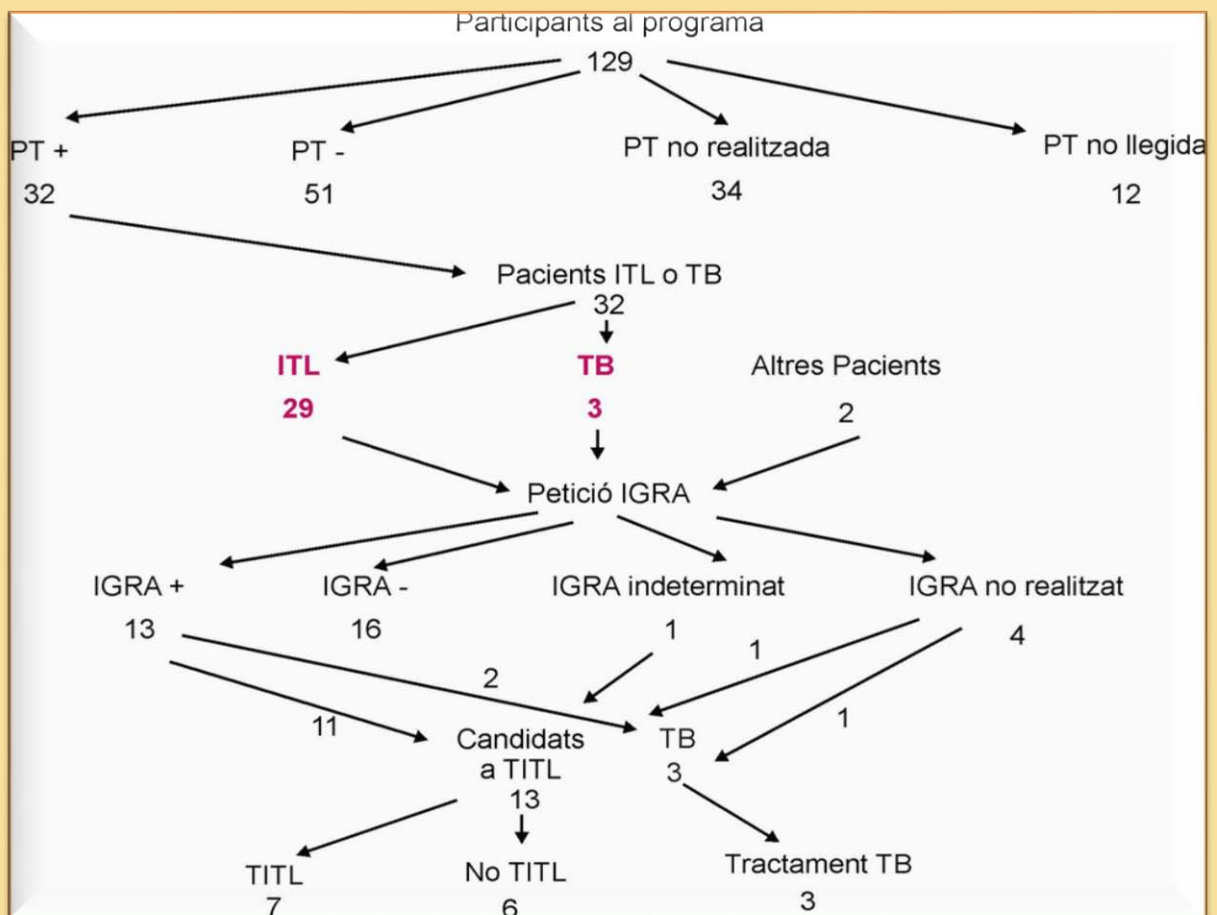


Diagrama de resultats

## 6.8 RELACIÓ IGRA-PPD

Com ja s'ha comentat en l'apartat distribució de resultats s'han agrupat els diagnosticats d'ITL i candidats a TITL (13) i els que evidenciaven TB (3), per poder fer la comparació amb aquells que s'han considerat sense TB o ITL no candidat a TITL.

La PT era positiva en 16 dels pacients amb ITL candidats a TITL o TB (16), i només era positiva en 12 de la resta, el que mostrava significació estadística ( $p < 0,001$ ), altres 4 positius no van completar l'estudi.

En el cas dels IGRA trobem positivitats en 11 dels 16 pacients amb ITL candidat a TITL o amb TB, però aquí cal considerar que només es va realitzar la prova als PT +. En els 3 pacients amb TB, l'IGRA era + en els dos casos que es va fer la prova, en el tercer ja no es va demanar per clara evidència de malaltia.

L'edat mitjana dels pacients TB o ITL candidat a TITL és lleugerament superior (35,5467 anys) que en els considerats sense patologia (28,455 anys).

Un únic pacient presentava un IGRA lleument positiu i es va considerar no infectat, Es tractava d'un pacient asimptomàtic, amb un PPD de 12 i Rx de tòrax normal, que

tenia l'antecedent d'haver patit TB feia 9 anys, havent fet tractament de 9 mesos.

### 6.9 MESURA PPD + I RELACIÓ AMB IGRA

En aquells participants amb una PT positiva superior o igual a 10 mm en que es va trobar també una positivitat amb la tècnica d'IGRA, un total de 13 pacients, la seva mitjana de lectura de la PT de 16,5 mm.

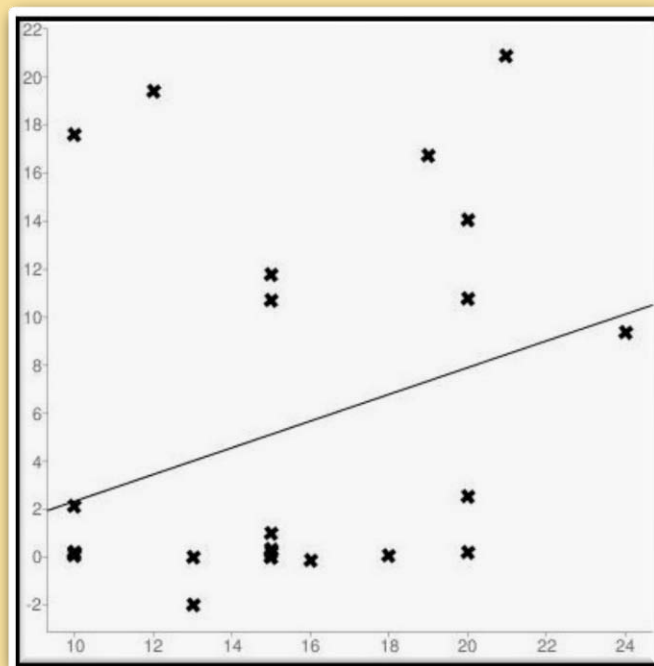
En el grup amb PT positiva amb IGRA negatiu (excloent dues persones en que no es va anotar la lectura en mm, i altres dues en les que es van demanar IGRA, malgrat tenir una prova de tuberculina negativa), la mitjana va ser de 12,6 mm. En aquells amb PT positiva que no es van realitzar la prova d'IGRA que se'ls havia demanat, la mitjana va ser de 11,25. En un pacient amb PT positiva que va donar un resultat indeterminat d'IGRA, el seu resultat de PPD era de 15 mm.

#### RELACIÓ RESULTATS IGRA I MM DE PPD

IGRA(n34)	IGRA + (n13)	IGRA – (n16)	IGRA (n4) no realitzat	IGRA (n1) indeterminat
Mitjana PPD + mm	16,5	12,6	11,25	15

Aplicar el coeficient de Pearson per mesurar la relació lineal entre les dues variables quantitatives d'IGRA i PPD, ens dóna un resultat de 0.305, el que mostra una correlació lineal positiva baixa.

### COEFICIENT DE PEARSON PPD-IGRA



$r=0,305$

PT (mm)

### TAULES CREUADES PPD i IGRA

Variable	TB o ITL	Normal	P
PPD +	16	12	<0,001
IGRAS +	12 (75%)	1 (1,5%)	<0,0001

## T-STUDENT. EDAT I PPD + EN MM

Resultat		N	Mitja	Desviació Estàndard
Edat:	Normal	66	28,4555	9,543009
	TB o ITL	16	35,5467	8,54639
PPD + mm:	Normal	22	8,27	6,649
	TB o ITL	16	15,81	4,665

### 6.10 CLASSIFICACIÓ FINAL EN FUNCIÓ DELS RESULTATS

El gràfic següent mostra la voluntat del programa d'acabar situant cada pacient en un grup preestablert, sempre i quan hagin realitzat totes les proves que se'ls demanat. Es van determinar 5 grups segons el resultat final del cribratge (Fig. 3).

Grup A1: Persona sense sospita de TB o ITL.

Grup A2: Pacient amb sospita no confirmada en que cal seguir estudi en altres Serveis Mèdics.

Grup B1: Pacient amb ITL candidat a quimioprofilaxi.

Grup B2: Pacient amb malaltia Tuberculosa activa (TB) per a tractament.

Grup C1: Pacient en que es detecta altra malaltia no tuberculosa.

En les pacients embarassades o amb sospita d'estar-ho i els menors de 18 anys, no es podia realitzar la radiologia per prevenció. En aquelles persones d'aquests grups en les que la prova de PT era negativa i estaven asimptomàtiques, exclouent així un risc significatiu de TB, el cribratge finalitzava aquí (grup A1. Exclosos de seguir el cribratge). En aquelles dones o menors de 18 anys, que presentessin un PT + i també IGRA +, es recomanaria seguir estudi (grup A2) en altres serveis mèdics.

En majors de 18 anys i dones sense sospita d'embaràs en que s'ha pogut practicar la radiologia, podem trobar pacients en que tinguin un Rx normal i una PT negativa (grup A1, exclosos de seguir el cribratge). Si la radiologia es normal però la PT era positiva, és realitza la tècnica d'IGRA. D'acord amb el protocol establert pel programa, i si no hi ha simptomatologia, aquells en que es quantifiquin els IGRA com a positius, seran candidats per quimioprofilaxi (grup B1), sempre valorant individualment cada pacient, en funció del benefici risc del tractament (edat, malalties associades, etc.).

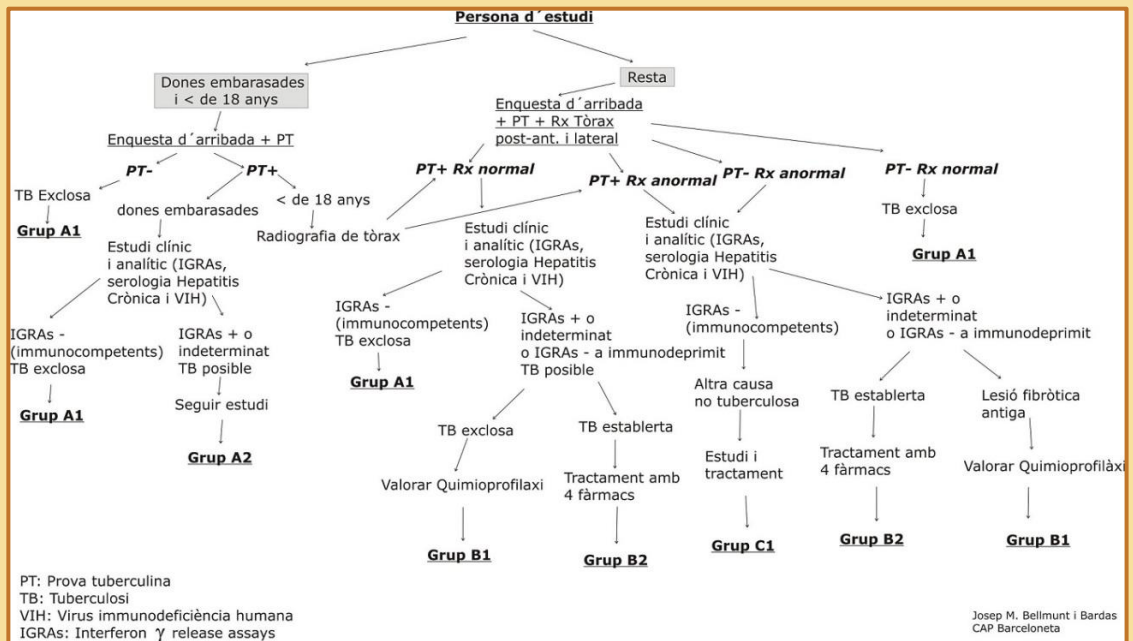
Si es detecta sospita de TB, ja sigui per Rx alterada associada (o no) amb IGRA i/o PPD + s'orienta com a TB, i candidat a seguir estudi i tractament (grup B2).

Finalment ens podem trobar pacients amb PT negativa i IGRA negatius, immunocompetents, però amb Rx alterada,



que orienti cap a una lesió no TB, i en els que caldrà seguir estudi (grup C1).

Figura 3



## 7. DISCUSSIÓ

### 7.1 AVALUACIÓ DE LA DIFICULTAT DE LA POSTA EN MARXA D'UN PROGRAMA DE CRIBRATGE DE TB A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Com ja s'ha indicat anteriorment en aquest document, diferents treballs i guies mèdiques assenyalen els CAPs com un dels llocs clau per a fer un cribratge sistemàtic sobre malalties infeccioses, i especialment de la TB, entre els col·lectius de risc. En aquest sentit, en la “Guia Proposta d'organització per a la Prevenció i Control de la TB a l'àrea de la Regió Sanitària de Barcelona”, es recomana que cada CAP disposi d'un metge referent (32).

El darrer informe anual publicat sobre la situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya de l'any 2014 (92), informava que en un 81,6% del total de casos de TB a Catalunya, dels que es disposava informació, la mediana de retard diagnòstic era de 55 dies en autòctons i 61 en immigrants.

La conclusió de l'informe era que invertir en prevenció i el control de la TB era econòmicament eficaç, que calia un finançament sostingut per assegurar, i demanava un canvi d'abordatge cap a una aproximació d'eliminació activa i reforçada, en lloc de més passiva, com fins ara.

En els casos que s'han trobat i revisat relacionats amb l'Atenció Primària, hem trobat alguns estudis de cohorts retrospectius (82,84) o algun dirigit a cribrar diferents tipus de patologies, però no s'han trobat literatura en relació a programes específics iniciats des del CAP només per a detectar TB o ITL, i aquests només s'han realitzat des centres de referència especialitzats (93), en centres d'acollida (76,85,80) o en el marc de programes estatals sense la participació del CAP (77).

Però la realitat és que en els CAPs no sol haver-hi cap tipus de programa preestablert actiu, que ajudi a portar a terme aquesta tasca, i que en tot cas el cribratge sol ser oportunista en funció d'algun tipus de simptomatologia que faci sospitar TB.

El control de la TB en una ciutat o país està fortament relacionat amb la seva incidència. En el cas de Catalunya, i més concretament de Barcelona, la davallada en la incidència ha anat concentrant casos i contactes en 5 unitats clíniques, el que fa difícil que tots els metges d'AP tinguin experiència en TB. La baixa prevalença de la malaltia dificulta l'estratègia per a la seva recerca activa. En el cas de la ITL encara s'observa un més alt grau de dificultat per la poca percepció de la seva importància tant per personal sanitari com pel propi pacient.

Per tot això en el programa es va optar per una estratègia basada en persones referents i en algorismes de treball molt clars, i no per implicar a tot l'equip en la realització del cribratge. A aquestes persones se'ls va donar informació concisa sobre el que es pretenia aconseguir amb el programa i concretar molt el que calia fer en cada servei per els que transitava la persona en cada moment del projecte.

## 7.2 CARACTERÍSTIQUES PRÒPIES DEL PROGRAMA

El programa tenia unes característiques pròpies que el diferenciaven d'altres programes de cribratge realitzats per hospitals o d'altres entitats.

Un dels fets diferencials que marcava tota la trajectòria posterior era la realització de la Rx de tòrax i la PT el mateix dia que la persona venia a donar-se d'alta al CAP, i amb poc temps (amb les excepcions de quan la lectura de la PT a les 72 hores era en festiu) .

Això ha facilitat la realització de les proves demanades, i alhora, sobretot amb la radiologia, disposar d'una informació bàsica per descartar la TB o lesions residuals. També afegia un factor d'interès als pacients si se'ls

demanava de tornar perquè calia fer algun altre tipus d'intervenció una vegada acabat el cribratge.

Que sempre hi hagués un metge de referència per resoldre qualsevol dubte, i que d'alguna forma el programa es personalitzés, si calia, ajudava a la interacció.

L'agilitat del circuit i que hi haguessin referents no només de Medicina de Família, sinó a tots els llocs (Recepció, Infermeria, Radiologia, Laboratori) facilitava el compliment.

### 7.3 ADHERÈNCIA AL PROGRAMA

L'adherència al programa es pot considerar elevada si la comparem amb altres iniciatives per detectar TB entre el col·lectiu d'immigrants (84,84,88).

En relació a la PT es va aconseguir realitzar-la a 95 persones de les 129, el que significa un 73,6 % del total, i es va aconseguir llegir (és a dir van tornar a les 72 hores) a 83 d'aquestes 95, un 64,3%.

De 123 participants a l'estudi, en els que s'indicava fer radiologia de tòrax, a 91 (73,9%) se'ls hi va poder realitzar, a 6 no estava indicat fer-ho, majoritàriament dones amb possibilitat d'embaràs. N'hi va haver 32 que no van anar a fer-se la radiologia malgrat que se'ls va indicar de fer-la.

Un 66,7% del total de participants van realitzar totes les proves de cribratge que se'ls havia proposat, i es van

definir com estudi complet. Només en 36 consta que falta una o més proves, i en 7 més falten dades o no es poden interpretar, és a dir un total de 43 no van acabar totalment l'estudi, però una part d'aquests van al menys realitzar-se la radiologia o la PT o l'IGRA, o no van venir a la lectura de la PPD.

Facilitar la realització de les proves (Rx i PT) gairebé en el mateix moment de l'arribada al centre ha estat possiblement una de les claus per explicar l'elevada taxa de compliment aconseguida, i pot marcar la diferència respecte a d'altres experiències on es citava al pacient amb posterioritat i en les que el grau de seguiment era més baix.

#### 7.4 DETECCIÓ DE CASOS DE TUBERCULOSI I D'INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT

Durant la realització del programa s'han detectat 3 casos de TB entre els 129 participants a l'estudi, i una sospita d'un quart cas que no es va poder confirmar, això suposa una incidència de 2,87%, molt elevada, si considerem que la TB a Catalunya va tenir l'any 2010, un del dos anys en que es va realitzar l'estudi, una taxa d'incidència de 18,9 casos per 100.000 habitants (0,018%). Encara que el nombre de pacients de la mostra es baix (n de 129) no

deixa de sorprendre que s'hagin confirmat 3 casos de TB, sobretot si ho comparem amb altres estudis on s'ha intentat el cribratge a milers de persones amb costos elevats (76) i resultats escassos, o d'altres revisions sistemàtiques i meta-anàlisi per determinar el rendiment de la detecció activa de la TB a Europa, en el moment d'arribada, entre refugiats, sol·licitants d'asil i els immigrants regulars, que mostren que per cada 1.000 examinats les estimacions van ser 11,9 de casos (81), un 1,19%, que ja s'acosta més a la taxa que hem trobat en el nostre programa.

Com ja s'ha especificat en el nostre programa, al tractar-se de col·lectius on no es coneixia clarament la vacunació prèvia amb BCG, i al no ser un estudi de contactes, es va optar per només considerar com a infectats i candidats a TITL els que presentessin positivitat de les dues proves (PPD i IGRA), com indiquen algunes de les recomanacions de detecció de la ITL (32,94), amb 2 excepcions.

També es va optar per aquesta opció perquè l'estudi i el tractament sistemàtics de la ITBL són una possibilitat a tenir en compte en determinats col·lectius, però sempre valorant a cada pacient individualment, per a que els beneficis de la TITL superin clarament els seus efectes

adversos, com indica la Organització Mundial de la Salut (95).

Seguint aquestes consideracions, finalment es va seleccionar a 13 persones amb ITL per valorar realitzar el TITL, un 10,07% del total de les que van entrar al programa. Un 22% menys que si haguéssim optat només per aplicar la PT com a mètode únic.

El compliment de la teràpia indicada sol ser un altre punt feble de la cadena d'estudi i tractament, sobre tot en el cas de la ITL.

Si ens fixem en estudis multicèntrics de gran format, com el que es va dur a terme als Estats Units, Canadà, Brasil i l'estat espanyol (96), amb un seguiment de 33 mesos per comparar tractament directament observat de rifapentina (900 mg) més isoniazida (900mg) durant 3 mesos *versus* 9 mesos d'auto-administració diària amb isoniazida (300 mg), podem observar que no van completar la TITL el 21,1% del primer grup i el 33,9 % del segon.

Si repassem altres experiències (97) amb menys pacients (590) on també comparen l'adherència i l'eficàcia de dos enfocaments terapèutics per al TITL (6H enfront 3RH), els nivells de compliment es situen en 52.4% i 72% respectivament, en d'altres casos amb pocs pacients el compliment és gairebé nul (83).



Cal destacar que en el nostre programa, tots els pacients als que es va indicar tractament de la TB o de l'ITL van finalitzar el tractament.

#### 7.5. LIMITACIONS I FORTALESES DEL PROGRAMA. RECOMANACIONS FINALS

El programa s'ha mostrat efectiu en aconseguir que una part important dels seus participants el finalitzessin totalment (un 66,7%), i que una altra part realitzessin almenys una part de les proves que se'ls va demanar. També s'ha mostrat efectiu en detectar 3 casos de TB, el que pot haver evitat contagis posteriors. El fet que els 7 pacients amb ITL als que es va considerar candidats a TITL, i els 3 amb TB als que es va prescriure tractament, acabessin la teràpia indicada, és un altre dels punts a destacar.

La recerca a les bases de dades mèdiques mostra que no hi ha experiència de programes con aquest, iniciats des de l'AP i específics per TB, però sí que ho podem comparar amb experiències similars que s'han realitzat des de centres referents, en el marc de programes de salut comunitària dirigits a tots els immigrants en el moment de l'arribada o en espais limitats com a centres d'asil. Els resultats que hem obtingut amb el nostre programa

mostren una més alta adherència, detecció de patologia, així com també finalització de les teràpies indicades, que algunes de les experiències que hem contrastat (80,81,82,83,84,85).

Un dels trets determinants del programa, que pot explicar els bons resultats obtinguts en el seguiment per part dels participants, sembla haver estat que no sigui el metge de capçalera el que inicií el cribratge quan el pacient arriba per primer cop a seva la consulta, sinó que el programa comenci a la recepció del centre i sigui coordinat per professionals mèdics i d'infermeria concrets per al seu seguiment, i no per tot l'equip, i que es faci a banda de la consulta habitual.

Aquest criteri sembla molt recomanable per aconseguir uns bons resultats d'adherència, perquè habitualment el metge de capçalera posa la seva atenció en el motiu de consulta del pacient, i li és més difícil de pensar en realitzar la detecció de TB i ITL al mateix moment que atén a un pacient immigrant per altres motius, com mostren algunes experiències que han estudiat retrospectivament el grau de compliment i seguiment de recomanacions per a la detecció de TB i ITL entre els metges d'AP, i que mostren uns resultats relativament baixos de realització de la detecció (83,84), si ho comparem amb el nostre programa.

Una de les limitacions de l'estudi es pot trobar en la dificultat que pot tenir el servei de recepció del centre, per limitacions de temps o espai, per poder captar als candidats al programa quan venen a donar-se d'alta, però cal considerar que si s'emfatitza la seva importància, serà un hàbit similar a d'altres actuacions que ja es realitzen en l'acollida a nous pacients, i no s'hauria de considerar una dificultat massa difícil de superar.

Una altra de les dificultats per estendre la iniciativa pot ser la coordinació amb l'hospital de referència per a la realització de les Rx. La seva proximitat o llunyania, poden influir. En aquest cas cal valorar per separat la situació a cada centre i buscar la solució més adient. Però en tot cas només la PT, que es fa al CAP i que no precisa de cap recurs extern i que es va realitzar en el 73,6% de tots els que van entrar al programa, ja és un motiu important per justificar la seva realització.

En relació al mètode dels IGRA, per la despesa econòmica i la logística de transport que suposava en el nostre cas, es va haver de limitar als pacients amb PT positiva, el que introdueix un biaix i dificulta la seva valoració dins de l'estudi.

Un programa d'aquest tipus ha demostrat que és possible que formi part de la rutina diària de treball del centre, i no precisa de professionals que es dediquin exclusivament a

ell, i aquesta és potser el principal tret a destacar, i una de les seves principals fortaleeses, perquè d'aquesta forma és pot mantenir de forma continuada en el temps, i es pot aplicar a d'altres centres.

Per tot això podria ser molt útil en zones d'alta prevalença de la malaltia, al poder detectar de forma relativament ràpida la TB i la ITL, i al no requerir de recursos extraordinaris als que ja pot disposar habitualment un CAP. La seva eficàcia a nivell global dependrà de la possibilitat de que es faci extensible a més centres i sigui considerada d'utilitat per les autoritats i institucions mèdiques responsables i amb capacitat per implementar un programa d'aquest tipus de forma generalitzada.

## 8. CONCLUSIONS

Amb tot el que hem exposat podem establir les següents conclusions:

1. Posar en marxa un programa sistemàtic de cribratge per a TB en un CAP és possible, sense precisar de recursos humans ni materials afegits, i només optimitzant aquells de que ja es disposa, sense alterar la dinàmica de treball diària. Les figures de persones referents en cada etapa del cribratge són claus per evitar la dispersió i la pèrdua de contacte amb les persones que han entrat al programa, i poder completar així l'estudi.
2. La efectivitat d'aquest programa es considera elevada perquè es van detectar 3 casos de TB i 29 amb ITL, i 10 persones (3 TB i 7 ITL) es varen beneficiar dels corresponents tractaments abans de que consultessin als serveis sanitaris, evitant així la disseminació de la malaltia i l'aparició de nous casos de TB.
3. A partir dels resultats obtinguts podem considerar que una recerca més activa sobre la poblacions de risc, i més concretament sobre immigrants de països d'alta prevalença amb menys de 5 anys d'estada al nostre país, podria donar resultats sorprenentment elevats

respecte a les taxes d'incidència amb les que estem treballant actualment.

4. La utilització de la PT i la tècnica dels IGRA pot ajudar a decidir més clarament a qui realitzar la TITL en aquest col·lectiu de risc, i evitar teràpies innecessàries o poc profitoses.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Rothschild B, Martin L, Lev G, Bercovier H, Bar-Gal G, Greenblatt C, et al. Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present, J Clin Microbiol. 200;41:359-67.
2. Crubézy É, Ludes B, Poveda JD, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. C R Acad Sci III. 1998;321:941-51.
3. Randome M. Aretaeus of Cappadocia, the earliest phthisiologist. Minerva Med. 1963;54:358-60.
4. Kontić O, Vasiljević N, Jorga J, Lakić A, Jasović-Gasić M. Richard Morton (1637-1698)--the distinguished physician of the 17th century. Srp Arh Celok Lek. 2009;137:706-9.
5. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): the man behind the stethoscope. Clin Med Res. 2006;4:230-5.
6. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med. 2006;100:1862-70.
7. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. Can Vet J. 1983;24:127-31.
8. Mazana JS. Tuberculosis and its eponyms: Charles Mantoux (1877-1947). Rev Esp Sanid Penit Rev Esp Sanid Penit. 2009;11:17-23.
9. Hawgood, BJ. Albert Calmette (1863-1933) Camille Guérin (1872-1961): the C and G of BCG vaccine. J Med Biogr. 2007;15:139-46.
10. Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by high-performance liquid chromatography for identification of Mycobacterium species. Clin Microbiol Rev. 2001;14:704-26.

11. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*.1998;393:537-44.
12. Miguélez SA, Fernández JP, Cebrián MT, García JA, Reyes PP, García JM. Enfermedad tuberculosa por *Mycobacterium bovis* en la región de Murcia. *An Pediatr*. 2009;71:327-30.
13. *Mycobacterium bovis*. Prat Aymerich C, Domínguez Benítez J, Ausina Ruiz V. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micobacterias/Mbovis.pdf>
14. Perrin P. Human and tuberculosis co-evolution: an integrative view. *Tuberculosis*. 2015;95(Suppl.1):S112-6.
15. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7877-82.
16. O'Brien DP, Hughes AJ, Cheng AC, Henry MJ, Callan P, McDonald A, et al. Outcomes for *Mycobacterium ulcerans* infection with combined surgery and antibiotic therapy: findings from a southeastern Australian case series. *Med JAust*. 2007;186:58-61.
17. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-de la Barrera C, Ruiz-Cruz M, Reyes-Terán G. Mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in human immunodeficiency virus-infected individuals after antiretroviral therapy initiation. *Laryngoscope*. 2015;125:2498.



18. Konjeti VR, Paluri S. Disseminated mycobacterium avium complex as protein-losing enteropathy in a non-HIV patient. *Conn Med.* 2014;78:335-7.
19. Andersen CS, Agger EM, Rosenkrands I, Bhowruth V, Gibson KJ, Petersen RV, et al. A simple mycobacterial monomycolated glycerol lipid has potent immunostimulatory activity. *J Immunol.* 2009;182:424-32.
20. Honda JR, Hess T, Malcolm KC, Ovrutsky AR, Bai X, Irani VR, et al. Pathogenic nontuberculous mycobacteria resist and inactivate cathelicidin: implication of a novel role for polar mycobacterial lipids. 2015; 10:e0126994.
21. Hazra R, Floyd M, Sloutsky A, Husson RN. Novel mycobacterium related to *Mycobacterium triplex* as a cause of cervical lymphadenitis, *J Clin Microbiol.* 2001;39:1227-30.
22. Ma H, Ip M, Hui E, Chan PK, Chan PK, Hui DS, et al. Role of atypical pathogens in nursing home-acquired pneumonia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:109-13.
23. Bi S, Hu FS, Yu HY, Xu KJ, Zheng BW, Ji ZK, et al. Nontuberculous mycobacterial osteomyelitis. *Infect Dis (Lond).* 2015;47:673-85.
24. Kump PK, Högenauer C, Wenzl HH, Petritsch W. A case of opportunistic skin infection with *Mycobacterium marinum* during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e15-8.
25. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous mycobacteria: skin and soft tissue infections. *Dermatol Clin.* 2015;33:563-77.
26. Eloumou B, Assi C, Doukoure B, Soro D, Okon AJ, N'da J, et al. Chronic abdominal pain and fever in an Ivoirian woman: *Mycobacterium avium-*

- intracellulare duodenitis in an AIDS patient in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Med Trop (Mars)*. 2009;69:599-602.
27. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:3-16.
  28. Ong C, Elkington P, Friedland J. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:9-18.
  29. Kumari P, Meena L. Factors affecting susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*: a close view of immunological defense mechanism. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014;174:2663-73.
  30. Bermejo M, Clavera I, Michel de la Rosa F. Epidemiology of Tuberculosis. *Ann Sist. San, Navar*. 2007;30 Sup 2:7-19.
  31. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán J, Romeu-García M, García-Ferrer D, Holguín-Gómez R, Iborra-Millet J, et al. Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2015;143:1731-41.
  32. Guia Proposta d'organització per a la Prevenció i Control de la Tuberculosi a l'àrea de la Regió Sanitària de Barcelona. [http://www.gencat.cat/salut/botss/pdf/guia\\_tuberculos\\_def.pdf](http://www.gencat.cat/salut/botss/pdf/guia_tuberculos_def.pdf)
  33. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:88-99.
  34. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:100-11.

35. Schepers K, Mouchet F, Dirix V, De Schutter I, Jotzo K, Verscheure V, et al. Long-incubation-time gamma interferon release assays in response to purified protein derivative, ESAT-6, and/or CFP-10 for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children. Clin Vaccine Immunol. 2014;21:111-8.
36. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 2010;137:952-68.
37. Scholman T, Straub M, Sotgiu G. Superior sensitivity of ex vivo IFN- $\gamma$  release assays as compared to skin testing in immunocompromised patients. Am J Transplant. 2015;15:2616-24.
38. Biselli R, Mariotti S, Sargentini V, Sauzullo I, Lastilla M, Mengoni F, et al. Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1282-4.
39. Hoff S, Peter J, Theron G et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. Eur Respir J. 2016 Mar;47(3):919-28.
40. American Thoracic Society. Diagnostics standards and classification of Tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1376-95.
41. Menon K, Bem C, Goulesbrough D, Strachan DR. A clinical review of 128 cases of head and neck tuberculosis presenting over a 10-year period in Bradford, UK. Laryngol Otol. 2007;121:362-8.

42. Fortún J, Sierra C, Raboso E, Pérez C, Plaza G, Navas E, et al. Tuberculosis of the otorhinolaryngologic region: laryngeal and extra-laryngeal forms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;14:352-6.
43. Ma J, Tong JL, Ran Z. Intestinal tuberculosis and Crohn's disease: challenging differential diagnosis. *J Dig Dis*. 2016 Feb 8. doi: 10.1111/1751-2980.12324.
44. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
45. Medical Research Council. Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitations. *Tubercle*. 1962;43:201.
46. Bobrowitz ID, Robins DE. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1966;96:428-38.
47. Anónimo. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet*. 1976;2:1102-4.
48. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: second report-results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:460-2.
49. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers

- for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1169-22.
50. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.*2010;46:255-74.
51. Jussi J, Saukkonen M, Jereb JA, Monitoring for tuberculosis drug hepatotoxicity: moving from opinión to evidence. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;185:598-9.
52. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42:156-68.
53. Maartens G, Benson CA.Linezolid for treating tuberculosis: a delicate balancing act.*EBioMedicine.* 2015;2:1568-9.
54. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: World Health Organization; 2012. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. ISBN-13:978-92-4-150449-2.
55. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC MMWR. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):1-47.

56. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RH, Baroness Masham of Ilton, Oxley A, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report further to go. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e10-2.
57. Framework for Conducting Reviews of Tuberculosis Programmes. Geneva: World Health Organization; 2014. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
58. CDC grand rounds: the TB/HIV syndemic. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:484-9.
59. Janssen S, Huson MA, B elard S, Stolp S, Kapata N, Bates M, et al. TB and HIV in the Central African region: current knowledge and knowledge gaps. *Infection*. 2014;42:281-94.
60. Riera Sallent: La tuberculosi en San Andr es. V. Actes del Primer Congreso Español Internacional de tuberculosis. Barcelona, 1912; 335.
61. de Paula Folch F. Observación de una tisis bronquial contagiada. Memoria de la Real Academia de Medicina de Barcelona. 1832.
62. La tuberculosi a Catalunya l'any 2014 Informe preliminar. Subdirección General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Novembre de 2015.
63. Gilbert RL, Antoine D, French CE, Abubakar I, Watson JM, Jones JA. The impact of immigration on tuberculosis rates in the United Kingdom compared with other European countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:645-51.

64. Khan K Hirji M, Miniota J, Hu W, Wang J, Gardam M, et al. Domestic impact of tuberculosis screening among new immigrants to Ontario, Canada. *CMAJ*. 2015;187:E473-81.
65. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103\\_TB\\_SUR\\_2009.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_TB_SUR_2009.pdf)
66. Monge-Maillo B, López-Vélez R, Norman FF, Ferrere-González F, Martínez-Pérez Á, Pérez-Molina JA. Screening of imported infectious diseases among asymptomatic sub-Saharan African and Latin American immigrants: a public health challenge. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:848-56.
67. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:568-74.
68. López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:115-21.
69. Iñigo J, García de Viedma D, Arce A, Palenque E, Alonso Rodríguez N, Rodríguez E, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007;45:63-9.
70. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socio-epidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. *Clin Infect Dis*. 2008;47:8-14.

71. Diel R, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2952-60.
72. Guzman Herrador BR, Rønning K, Borgen K, Mannsåker T, Dahle UR. Description of the largest cluster of tuberculosis notified in Norway 1997-2011: is the Norwegian tuberculosis control programme serving its purpose for high risk groups? *BMC Public Health.* 2015;15:367.
73. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, Huitric E, Migliori GB, Manissero D, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;43:1159-71.
74. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Consequences of tuberculosis among asylum seekers for health care workers in Germany. *J Occup Med Toxicol.* 2016;11:4.
75. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà J, Caminero J, et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One.* 2011;6:e16272.
76. Harling R, Pearce M, Chandrakumar M, Mueller K, Hayward A. Tuberculosis screening of asylum seekers: 1 years experience at the Dover Induction Centres. *Public Health.* 2007;121:822-7.
77. Khan K Hirji M, Miniota J, Hu W, Wang J, Gardam M, et al. Domestic impact of tuberculosis screening among new immigrants to Ontario, Canada. *CMAJ.* 2015;187:E473-81.



78. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sanchez F, Casals M, Cayla JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012;12:158.
79. Evidence Review of TB Service Delivery. The organisation and delivery of TB services: an evidence review. April 2015.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/NG33/documents/tuberculosis-update-appendix-g7b2>
80. Bua A, Cubeddu M, Piras D, Delogu R, Zanetti S, Mollicotti P. Tuberculosis screening among asylum seekers in Sardinia. *J Public Health (Oxf)*. 2016 Jan 24. pii: fdv215.
81. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget S, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2010;35:1336-45.
82. Panchal R, Browne I, Monk P, Woltmann G, Haldar P. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. *Thorax*. 2014;69:354-62.
83. Hargreaves S, Seedat F, Car J, Escombe R, Hasan S, Eliahoo J, et al. Screening for latent TB, HIV, and hepatitis B/C in new migrants in a high prevalence area of London, UK: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:657.
84. Pareek M, Abubakar I, White P, Garnett G, Lalvani A. Tuberculosis screening of migrants to low-burden nations: insights from evaluation of UK practice. *Eur Respir J*. 2011;37:1175-82.

85. Sañé Schepisi M, Gualano G, Fellus C, Bevilacqua N, Vecchi M, Piselli P, et al. Tuberculosis case finding based on symptom screening among immigrants, refugees and asylum seekers in Rome. *BMC Public Health*. 2013;13:872.
86. Ramos J, Masiá M, Rodríguez J, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis in immigrants: clinical and epidemiological differences as compared to the native population (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:315-8.
87. Pollett S, Banner P, O'Sullivan M, Ralph A. Epidemiology, diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence country: a four year retrospective study in an Australian tertiary infectious diseases unit. *PLoS One*. 2016;11:e0149372.
88. Hladun O, Grau A, Esteban E, Jansà J. Results from screening immigrants of low-income countries: data from a public primary health care. *J Travel Med*. 2014;21:92-8. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, et al.
89. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:168-71.
90. Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung JY, Lee TJ, Kim KH. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:389-94.

91. Caminero JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? Med Clin (Barc). 2001;116:223-9.
92. Informe anual 2014. Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya . Prevenció i control de la tuberculosi a Catalunya Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.  
[http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/tuberculosi/documents/arxiu/informe\\_anual\\_tuberculosi\\_2014.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/tuberculosi/documents/arxiu/informe_anual_tuberculosi_2014.pdf)
93. Manzardo C, Treviño B, Gómez i Prat J, et al. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. Travel Med Infect Dis 2008;6:4-11.
94. Arias Guillén M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. Arch Bronconeumol. 2011;47:521-30.
95. Directrices sobre la atención a la infección tuberculosa latente. OMS. ISBN: 978 92 4 354890 6 Número de referencia OMS: WHO/HTM/TB/2015.01.
96. Sterling T, Villarino M, Borisov A et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2155-66.
97. Jiménez-Fuentes M, de Souza-Galvao M, Mila Augé et al. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Mar;17(3):326-32.

ANNEX 1. CONSENTIMENT INFORMAT

EXEMPLAR EN CATALÀ

**CAP BARCELONETA  
PASSEIG MARÍTIM S/N  
08003 BARCELONA**

Nº USUARI:

NOM:

COGNOMS:

En el marc del programa de detecció de malalties transmissibles que es realitza com a part de la prevenció de la salut en el nostre centre, d'acord amb les indicacions del Servei Català de la Salut, se li proposa el criatge de la infecció i de la malaltia tuberculosa. Aquesta activitat consistirà en la realització d'una prova de la tuberculina i de dues radiografies toràciques. En funció dels resultats se li practicarà també una analítica sanguínia en una segona fase. Demanem la seva col·laboració i consentiment per a la realització d'aquesta activitat.

Barcelona, a

de

de 200

FIRMA

## ANNEX 1. CONSENTIMENT INFORMAT

EXEMPLAR EN ANGLÈS

Nº HC:  
NAME:  
FIRST NAME:  
LAST NAME:

There is going to be start a new health program in our primary health centre, with the approval and recommendation of Servei Català de la Salut, which will deal with prevention and detection of transmitted diseases like tuberculosis.

This procedure consists of two steps, firstly will be taken a tuberculin test and two chest x-rays.

Second step depends on the results and will be done a blood test.

We ask for your collaboration and consent to do this activity.

Barcelona, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011

SIGNATURE: \_\_\_\_\_

CAP BARCELONETA  
PASSEIG MARITIM S/N  
08003 BARCELONA

مریض کا نمبر

پہلا نام

دوسرا نام

Servei catala de la salut کس رضامندی اور مشورے سے ہمارے سینٹر میں  
صحت کی بچاؤ کے لیے ایک پروگرام شروع کیا جا رہا ہے جس کا مقصد  
پہلے، والی بیماریوں کا پتا لگانا۔

اور اس میں ٹی بی کی بیماری اور انفیکشن کے بارے میں مطالعہ کیا جائے  
گا۔

یہ عمل دو مرحلوں پر مشتمل ہے۔ پہلے مرحلے میں ٹی بی کا ٹیسٹ اور دو  
چھاتی کے ایکسرے کیے جائیں گے۔

دوسرے مرحلے میں رزلٹ کی بنیاد پر خون کا ٹیسٹ کیا جائے گا۔

ہم آپ سے تعاون اور اجازت کی درخواست کرتے ہیں۔

آج کی تاریخ  
بارسلونا

آپ کا دستخط

CAP BARCELONETA  
PASSEIG MARITIM S/N  
08003 BARCELONA

NºUSUARI

الإسم الشخصي:

الإسم العائلي:

في إطار برنامج إكتشاف الامراض المعدية اللذي يقوم به مركزنا كجزء من  
للحماية الصحية، وفقا لتعليمات المصلحة الكتالانية للصحة. يُقترح  
دراسة عدوى ومرض السمل .

هذه الدراسة تقتصر على القيام :

بإختبار خاص بداء السمل

وعلى صور بالأشعة السينية للصدر

وإستنادا على النتائج سوف يُجرى بتحليل الدم كمرحلة ثانية

نطلب مساعدتكم و موافقتكم من أجل إنجاز هذه الدراسة

BARCELONA a de 200

FIRMA:

التوقيع:



P A M, S.L.  
CAP BARCELONETA

**SOL·LICITUT D'EXPLORACIÓ I TRACTAMENT**

Nom i cognoms:  
N.H.C. :

Data :

Metge: Dr. Bellmunt

Servei sol·licitat:

**RX TÒRAX , PA I LATERAL**

Centre derivació:

Hospital del Mar

Observacions: :

**IMPRIMIR PLACA, NO CIP**

NIF 863076392 Societat Limitada Unipersonal

Passeig Marítim, 25-29  
08003 Barcelona  
Telèfon 93 221 37 83  
Fax: 93 221 28 38

*Inscrita en el Registre Mercantil de Barcelona, volum 36665, foli 55, full B 295131, inscripció 1*



## ANNEX 3: QÜESTIONARI

### EXEMPLAR EN CATALÀ

#### Qüestionari d'infermeria

Data de naixement

Nom i cognom

Població

Sexe

Embaràs

Vacunació TB

Prova de tuberculina (PT)

Resultat PT

Diagnòstic previ de tuberculosi

Quimioprofilaxi TB

Fumador

Bevedor

Altres drogues

VIH

Hepatitis

Altres malalties

Nurse Questionnaire

Date

Name

Country

Sex

Pregnancy

Vaccination

Anys test of tuberculosis

Results

Ever diagnosed

Quimioprofilaxi

Smoking

Alcohol

Other Drugs

Aids

Hepatitis

Other Diseases

سوال نامہ نرس

تاریخ۔

نام۔

ملک۔

ہیلتھ کارڈ نمبر۔

تاریخ پیدائش۔

جنس:

حمل۔

حفاظتی ٹیکے:

اس سے پہلے تپ دق کا ٹیسٹ کروایا ہے؟

نتائج؟

پہلے تپ دق کی بیماری ہوئی؟

:QUIMIOPROFILAXI

سگریٹ نوشی -

شراب-

منشیات-

ایڈز-

ہیپاٹائٹس-

دوسری بیماریاں -

Prova PPD actual:

Prova PPD numero:

RX torax:

RX torax anormal:

Igras:

Resultat Final:

