Comisión Honoraria para la
Lucha Antituberculosa y
Enfermedades Prevalentes

Intercambiar ***conocimientos y experiencias*** *para una* ***mejor resolución*** *de los pacientes con Tuberculosis*

01

Diagnóstico y tratamiento de la infección Tuberculosa Latente

02

Interpretación de las técnicas moleculares en el diagnóstico

03

Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis en Pediatria

04

Manejo de las reacciones adversas hepáticas asociadas al tratamiento antituberculoso

01

Diagnóstico y tratamiento de la infección Tuberculosa Latente

Dra. Macarena Garcia

Dra. Sofía Arrieta

Neumólogas-

Médicas Supervisoras -CHLAEP

Tuberculosis

Espacio alveolar

Parénquima pulmonar

2 Si esto falla, invadirá el parénquima por 2 vías

M .tuberculosis

A: infectando directamente el epitelio

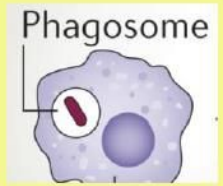
B: macrófagos infectados migran al parénquima

Macrófago alveolar

Sulfatides– virulencia del Tb
Sulfolípido de la pared celular que inhibe la fusión del fagosoma con lisosoma

1 La bacteria entra al pulmón vía inhalación.

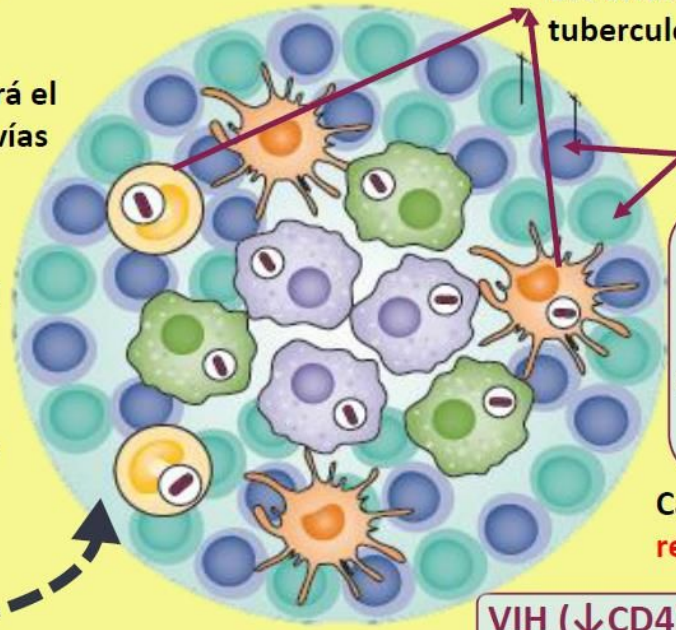
Se enfrenta al macrófago alveolar



3 Granuloma

Las *células dendríticas* y *monocitos* trasportan el M. tuberculosis a los nodos linfáticos

Reclutamiento de los linfocitos B y T para formar el granuloma



El granuloma (dualidad del M. tuberculosis)

Involucra tanto el control de la infección, y en algunos casos, la persistencia del patógeno

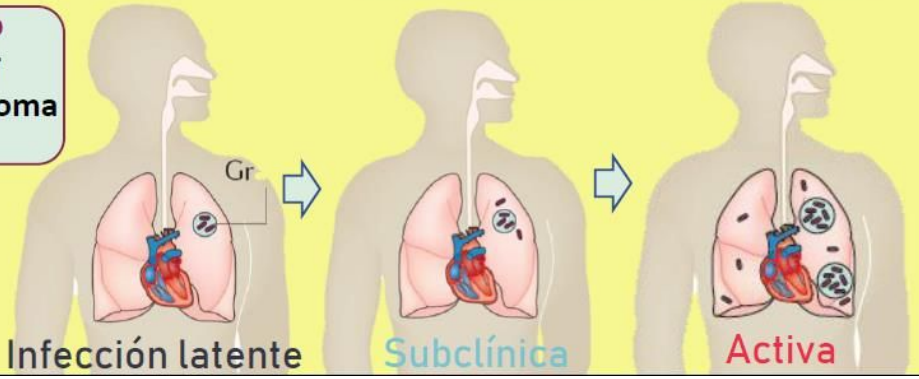
La bacteria puede permanecer latente en los granulomas durante muchos años sin manifestar ninguna enfermedad clínica activa (TB latente)

Causado por hipersensibilidad retardada tipo 4 o celular

VIH (↓CD4)

4 La bacteria se replica dentro del granuloma

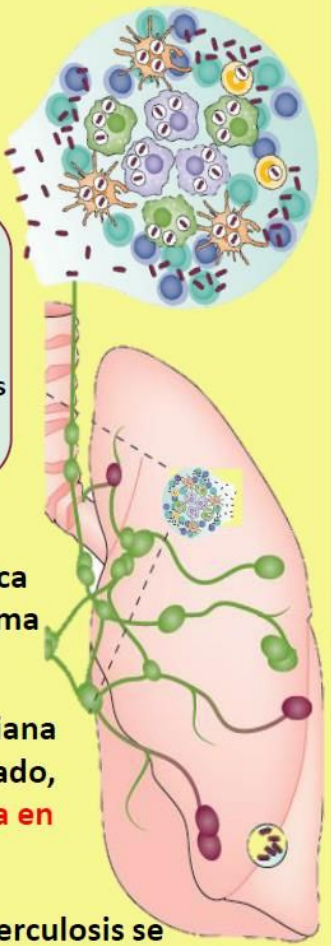
Enfermedad



Si la carga bacteriana aumenta demasiado, el granuloma falla en la contención

El M. tuberculosis se disemina a otros órganos

Tb activa



Adaptado de Pai, M., Behr, M., Dowdy, D. et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers 2, 16076 (2016).

ORGANISMO

1

RI INNATA → receptores → Reconocimiento de antígeno
- Muerte de microorganismos
- Inducción de activación de RI Adaptativa
- Orientando la RI Adaptativa

RI ADAPTATIVA ↔ RI Adaptativa celular → Reconocimiento del antígeno

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Bacteria aeróbica estricta.
Mayor cantidad de casos de tuberculosis.
Transmisión por inhalación.
Llegan a los alveolos pulmonares.

2

MACRÓFAGOS

MHC I → Linfocitos TCD8+ → Activación → Citotóxicidad → Muerte de células por gránulos → perforina, granzimas, granulisina

MHC II → Linfocitos TCD4+ → Activación → Producir IFN-GAMA, → Incremento de función de macrófagos → IL-1 y IL-2 → Expansión clonal

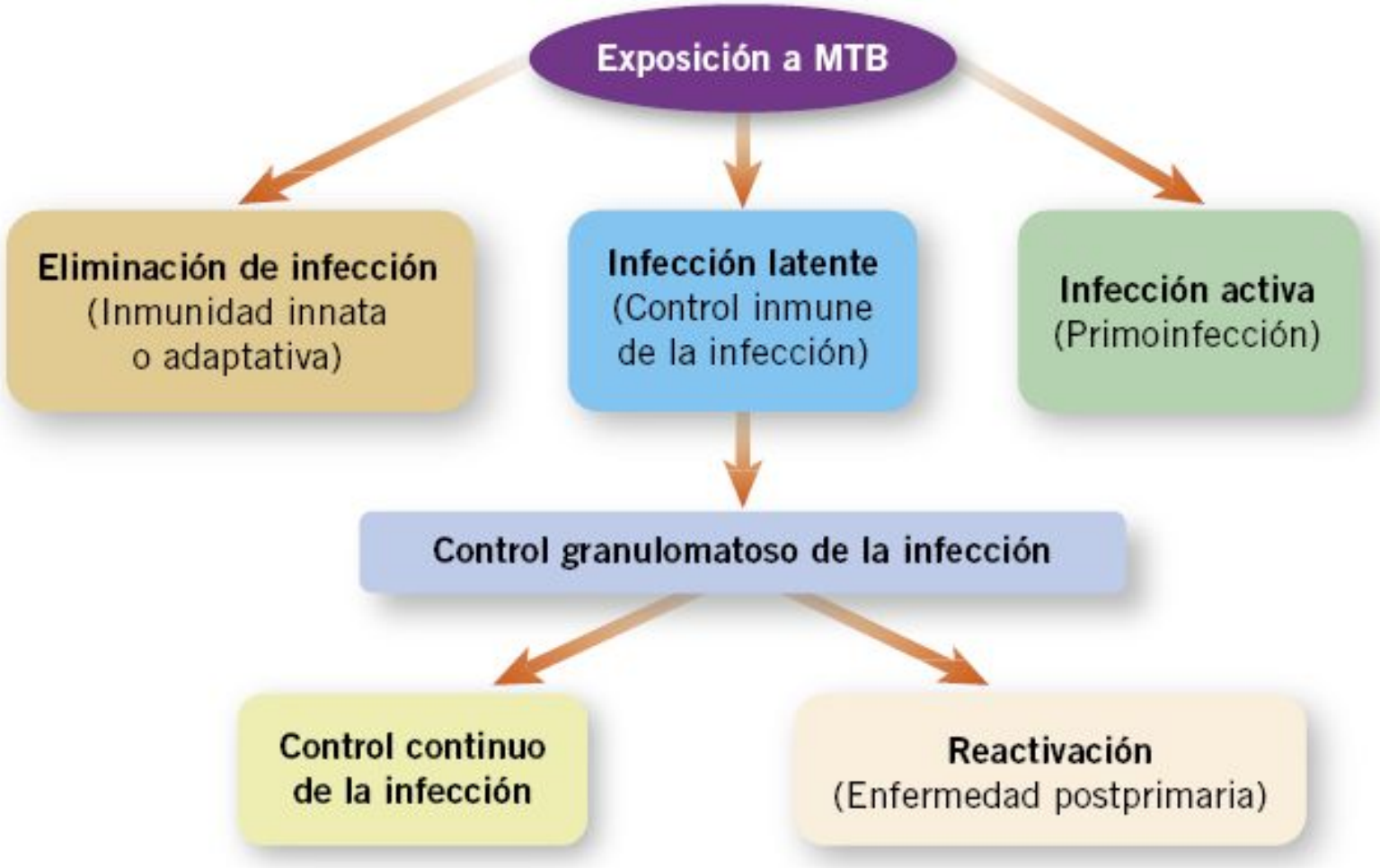
5 **OTRAS FUNCIONES DE IL-12**
- proliferación de linfocitos T CD4++,
- expansión clonal de los linfocitos Th1
- citotoxicidad de los linfocitos T CD8+

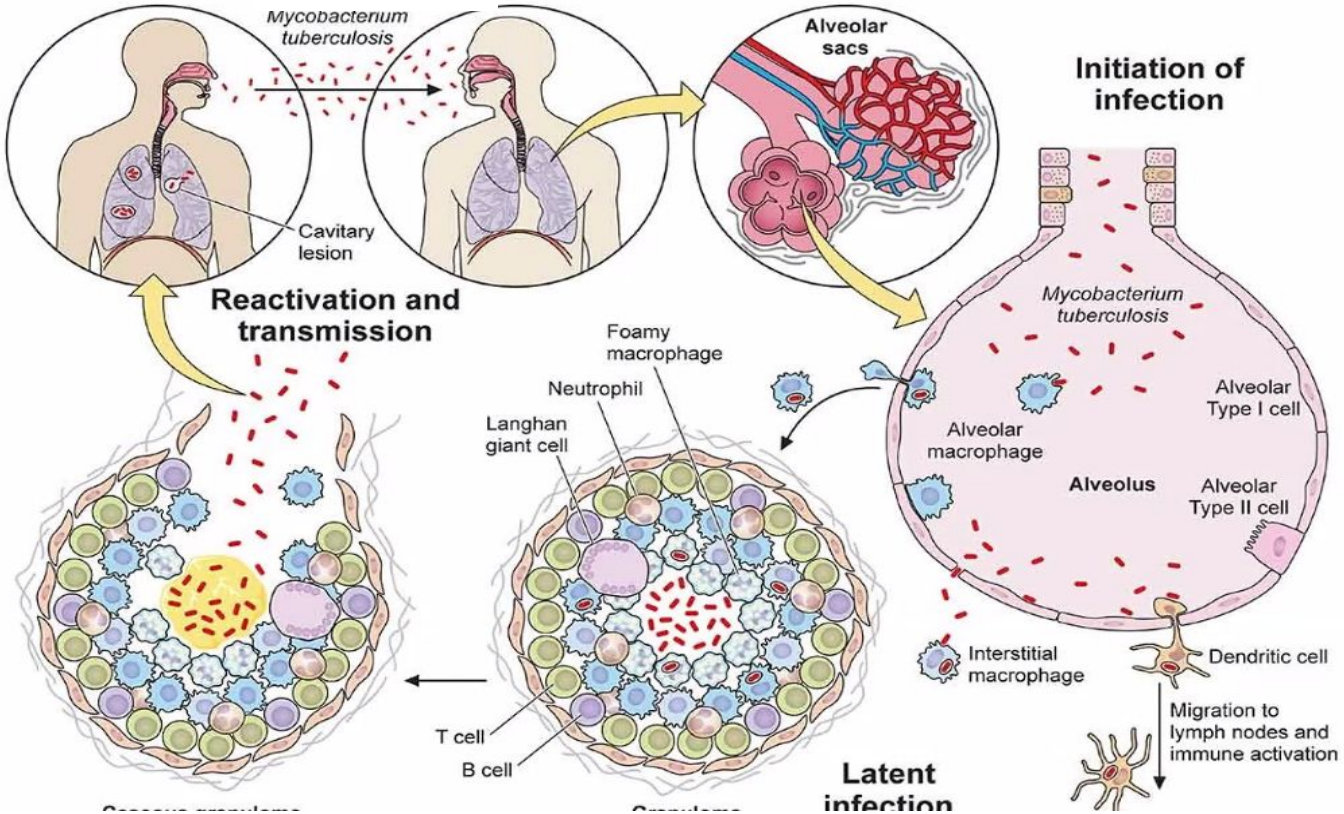
3 **LINFOCITOS T EFECTORES** → Linfocitos TCD4+ → Th1 / Th2

Th1 → T inflamatorias → Células dentríticas → IL-12 → macrófagos → IFN-GAMA → 4 Control de número de bacterias

macrófagos ← monocitos, macrófagos

Th2 → T colaboradoras → Células B y T → IL-4 e IL-10 → Control del proceso inflamatorio → 6


Exposición a MTB
Eliminación de infección
(Inmunidad innata
o adaptativa)
Infección latente
(Control inmune
de la infección)
Infección activa
(Primoinfección)
Control granulomatoso de la infección
Control continuo
de la infección
Reactivación
(Enfermedad postprimaria)



Enfermedades:
VIH
EAI

Farmacológicas

Fármacos a tener en cuenta para cribar ITBL

¿QUE SABEMOS HOY?

1.Agentes cytokine targeted

Cytokine targets	Biological agents
TNF-α	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab
IL-1	Anakinra
IL-2	Basiliximab
IL-5	Mepolizumab Reslizumab
IL-12/23	Ustekinumab
BAFF/BLyS	Belimumab
IgE	Omalizumab

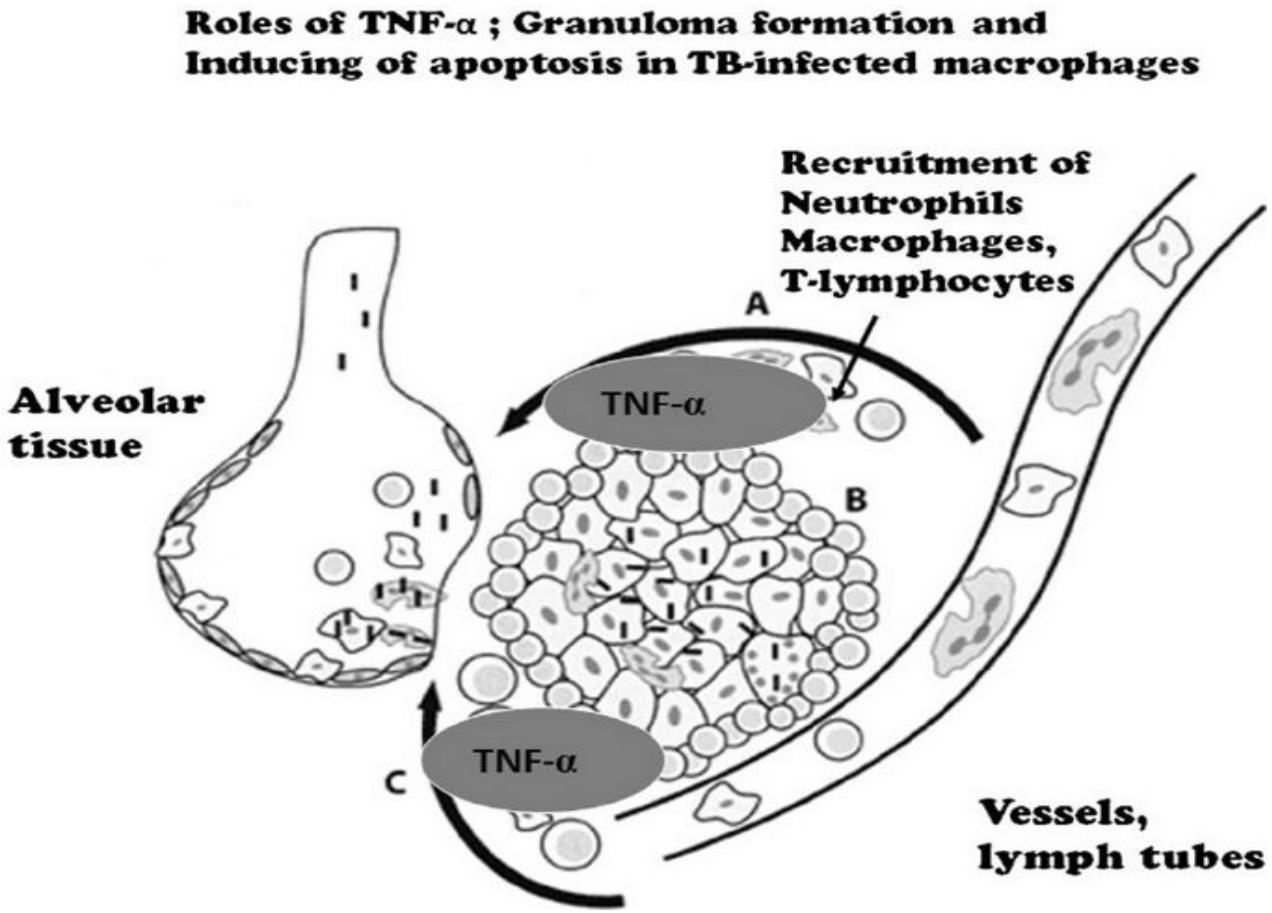
2. Agentes cell receptor targeted

Receptor targets	Biological agents
CD2	Alefacept
CD3 CD19	Blinatumomab
CD20	Rituximab Ocrelizumab Omalizumab
CD30	Brentuximab
CD38	Daratumumab
CD52	Alemtuzumab
CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
Integrins	Natalizumab Vedolizumab

3. Small molecule

Receptor targets	Biological agents
Janus kinase	Tofacitinib Baricitinib Ruxolitinib
Bruton's tyrosine kinase	Ibrutinib Acalabrutinib
BCR-ABL	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib
Anaplastic lymphoma kinase	Crizotinib Ceritinib Alectinib Brigatinib
Phosphoinositide 3-kinase	Idelalisib Copanlisib
Spleen tyrosine kinase	Fostamatinib

TNF alfa

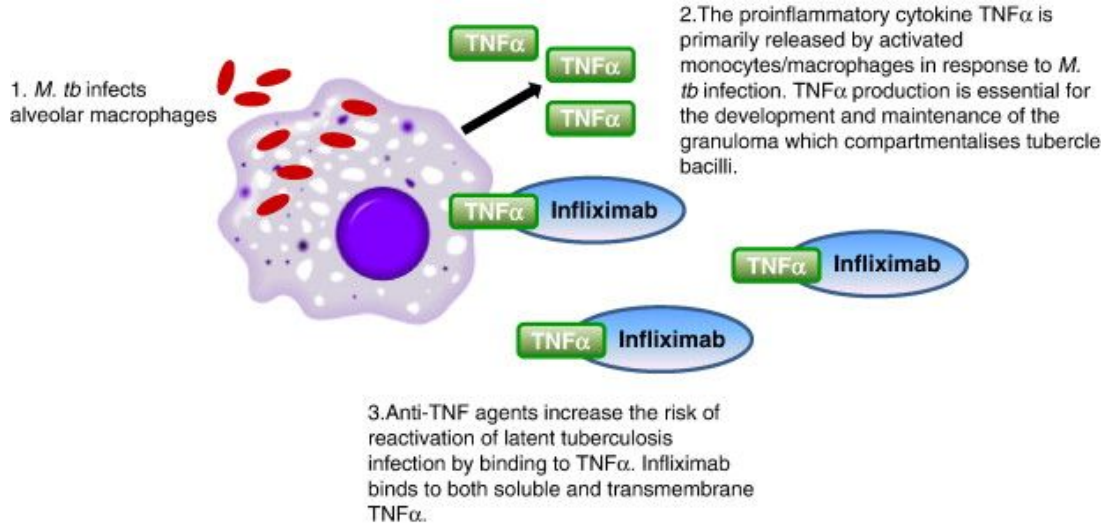


-Clara acción formación y mantenimiento del granuloma.

Anti TNF alfa

Anti TNF alfa:

infliximab
adalimumab
golimumab
certolizumab
etanercept



Incrementan riesgo de infecciones graves.

Mayor riesgo

Adalimumab

Infliximab

Infeccion grave mas frecuente Tuberculosis

Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

W G Dixon,[1] K L Hyrich,[1] K D Watson,[1] M Lunt,[1] J Galloway,[1] A Ustianowski,[2] B S R B R Control Centre Consortium, and D P M Symmons[1], on behalf of the BSR Biologics Register

Metodologia

Estudio observacional en el cual se comparo el riesgo de TB en mas de 10.712 pacientes tratados con anti TNF alfa y 3232 tratados con farmacos tradicionales modificadores.

Resultados

-3 a 4 veces mayoririesgo de TB con anti TNF alfa.

-menor tiempo a TB. Media 5,5 meses.

-62% casos extrapulmonares

Medication	Effect on immune system	Associated infections*	Pre-treatment testing¶	Pre-treatment vaccinations△
TNFi				
Infliximab Etanercept◇ Adalimumab Certolizumab pegol Golimumab	Inhibits macrophage activation and granuloma formation and function	Bacterial: ▪ **Tuberculosis◇ and other mycobacterial infections** ▪ Listeria monocytogenes ▪ *Nocardia* spp. ▪ *Legionella* spp. Viral: ▪ **HBV** ▪ HCV ▪ Herpes zoster virus Fungal: ▪ **Endemic mycoses** (histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, talaromycosis) ▪ Candidal infections ▪ Cryptococcal infection ▪ Aspergillosis Parasitic: ▪ Toxoplasma gondii (rare)	Test for: ▪ TBI ▪ HBV ▪ HCV ▪ In endemic regions, obtain history of possible recent (eg, in the last two years) infection with endemic fungi. If history is concerning, obtain a chest radiograph. ▪ In coccidioidomycosis-endemic regions, obtain *Coccidioides* serology	▪ Routine age-appropriate vaccinations ▪ Pneumococcal vaccine(s) ▪ RZV

Anti Celulas B

Agent	Type of agent	Cellular target	Key approved indication(s)[b]
Rituximab	Chimeric MAb	CD20	CLL, various lymphomas, RA, pemphigus vulgaris
Ocrelizumab	Humanized MAb	CD20	Multiple sclerosis
Ofatumumab	Human MAb	CD20	Refractory CLL
Obinutuzumab	Humanized MAb	CD20	CLL, follicular lymphoma
Inebilizumab	Humanized MAb	CD19	Neuromyelitis optica spectrum disorders
Belimumab	Human MAb	BlySS/BAFF[a]	Refractory SLE

[a]BLySS, B lymphocyte-specific stimulator; BAFF, B cell-activating factor.
[b]CLL, chronic lymphocytic leukemia; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

Rituximab seems to be a safer alternative in patients with active rheumatoid arthritis with tuberculosis

Yavuz Pehlivan [1], Bunyamin Kisacik [1], Vuslat Kecik Bosnak [2], Ahmet Mesut Onat [1]

Correspondence to Dr Yavuz Pehlivan, drpehlivan@hotmail.com

Rituximab (RTX) as an Alternative to TNF-Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis and High Risk of Severe Infections: A Systematic Analysis of the Experience in One Center

P Xanthouli, S Sailer, and, C Fiehn* Authors Info & Affiliations

Anti CD20: Rituximab, Ocrelizumab

Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies

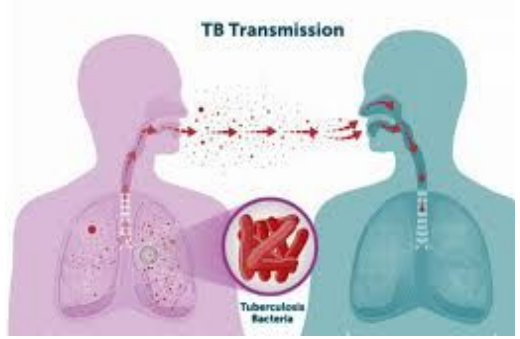
Alejandro Souto [1], José Ramón Maneiro [2], Eva Salgado [2], Loreto Carmona [2], Juan J Gomez-Reino [3]

Affiliations + expand

PMID: 24821849 DOI: 10.1093/rheumatology/keu172

Revisión sistemática de casi 11.000 artículos

Sin riesgo infecciones graves, incluido TB



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Clinical Microbiology Reviews®

REVIEW

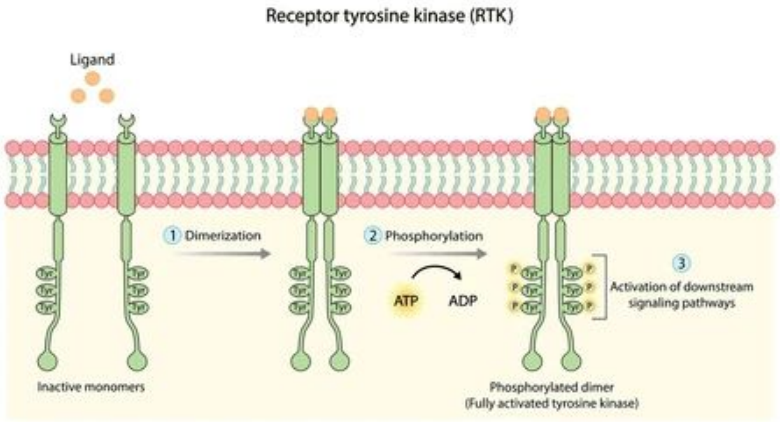
Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies

Joshua S. Davis,[a,b,c] David Ferreira,[d] Emma Paige,[e] Craig Gedye,[d,f] Michael Boyle[a,c]

Routine screening for tuberculosis is not recommended.

Inhibidores Tirosin Kinasa

Familia enzimas involucradas en los pasos iniciales de las cascadas intracelulares

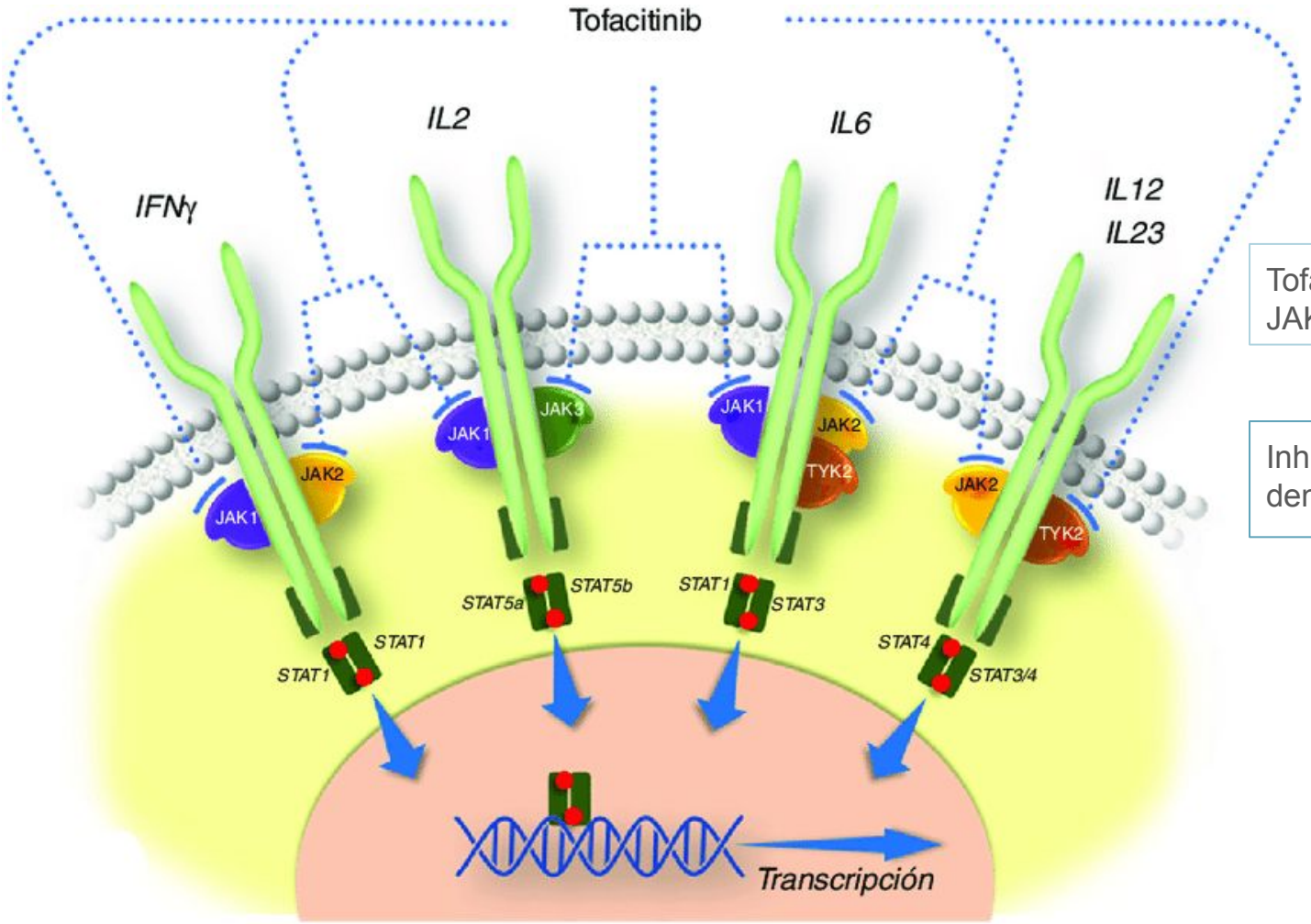


shutterstock.com · 2401300239

TABLE 14 Individual and class overview of tyrosine kinase inhibitor drugs

Class	Drug	Approved indication(s)
JAK inhibitors	Tofacitinib	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis
	Baricitinib	Rheumatoid arthritis
	Ruxolitinib	Myelofibrosis, polycythemia rubra vera
BTK inhibitors	Ibrutinib	Chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, chronic graft-versus-host disease
	Acalabrutinib	Mantle cell lymphoma
PI3K inhibitors	Idelalisib	Chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, follicular lymphoma
	Copanlisib	Follicular lymphoma
BCR-ABL inhibitors	Imatinib	Ph^+ chronic myeloid leukemia, Ph^+ acute lymphoblastic leukemia, $PDGFR^+$ myelodysplasia or myeloproliferative disorder, chronic eosinophilic leukemia, hypereosinophilic syndrome, aggressive systemic mastocytosis with eosinophilia, gastrointestinal stromal tumor
	Dasatinib	Ph^+ chronic myeloid leukemia, Ph^+ acute lymphoblastic leukemia
	Nilotinib	Ph^+ chronic myeloid leukemia
	Ponatinib	Ph^+ or T3151 mutant chronic myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia
	Bosutinib	Ph^+ chronic myeloid leukemia
Spleen TKIs	Fostamatinib	Chronic immune thrombocytopenia
ALK inhibitors	Crizotinib	ALK^+ or $ROS1^+$ advanced non-small cell lung cancer
	Ceritinib	ALK^+ advanced non-small cell lung cancer
	Alectinib	ALK^+ advanced non-small cell lung cancer
	Brigatinib	ALK^+ advanced non-small cell lung cancer

Inhibidores JAK: Tofacitinib



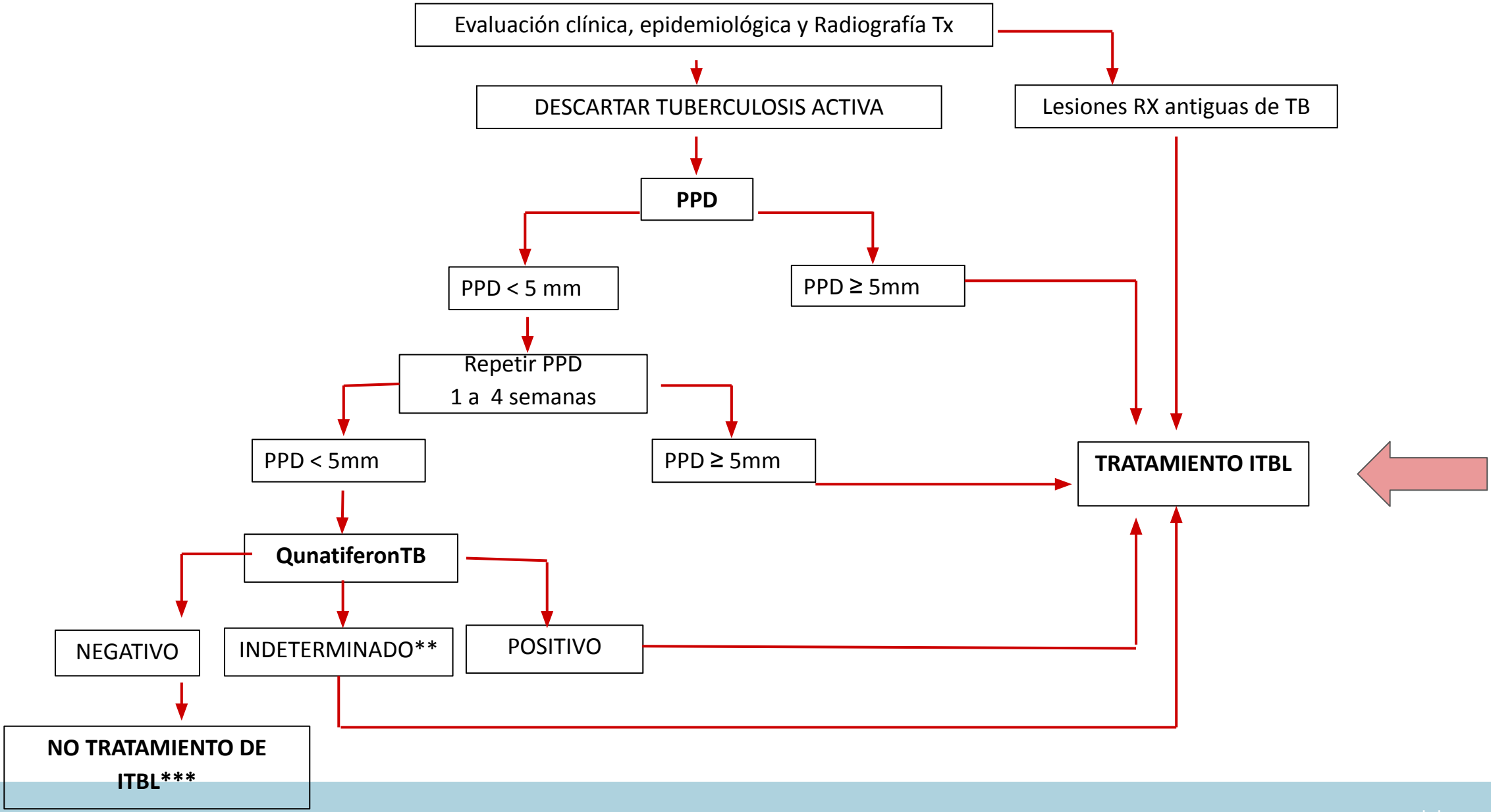
Tofacitinib: Inhibidor competitivo reversible de JAK1, JAK2 y JAK3

Inhibe la proliferacion de linfocitos T y celulas dendriticas.

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors)

M. Reinwald [1] · J.T. Silva [2] · N.J. Mueller [3] · ... · M. Fernández-Ruiz [9,5] · P. Grossi [10] · J.M. Aguado [9,5] ... Show more

Drug	Type of infection	No. of events/100 PY (reference[s]) with: Drug
Tofacitinib	All serious infections	3.1 (937), 2.7 (1248), 3.0 (1249), 2.6 (1250)
	Herpes zoster	2.6 (1251), 4.3 (937), 3.9 (1248), 3.9 (1252)
	Tuberculosis	0.2 (1253), 0.2 (1254), 0.2 (1248)
Baricitinib	All serious infections	
	Herpes zoster	2.5 (1258)
Ruxolitinib	All serious infections	
	Herpes zoster	3.5 (1260), 5.3 (1261)
	Tuberculosis	


Evaluación clínica, epidemiológica y Radiografía Tx
DESCARTAR TUBERCULOSIS ACTIVA
Lesiones RX antiguas de TB
PPD
PPD < 5 mm
PPD ≥ 5mm
Repetir PPD
1 a 4 semanas
PPD < 5mm
PPD ≥ 5mm
TRATAMIENTO ITBL
QunatiferonTB
NEGATIVO
INDETERMINADO**
POSITIVO
NO TRATAMIENTO DE ITBL***