

# MESA I. PRESENTACIÓN DE 4 TESIS RECIENTES

**Moderadores:** **M<sup>a</sup> Luiza de Souza.** *Unitat de TB Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*  
**Josep M<sup>a</sup> Miró.** *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic. Barcelona.*

## Características epidemiológicas de la tuberculosis en inmigrantes en Barcelona. Efectividad de los Agentes Comunitarios de Salud en el control de esta infección

**Jesús Edison Ospina Valencia**

*CEPS, Associació per la prevenció i la promoció de la salut. CEPS, Associació per la prevenció i la promoció de la salut. Coordinador de los ACS del Servicio de Epidemiología, Agència de Salut Pública de Barcelona.*

Correspondencia:

Jesús E. Ospina

E-mail: [jospina@aspb.cat](mailto:jospina@aspb.cat)

### Introducción

El resurgimiento actual de las enfermedades transmisibles plantea retos importantes para la salud pública, retos que en muchas ocasiones cambian la epidemiología y trascienden los avances farmacológicos para el tratamiento de las patologías. Hablamos de enfermedades como la tuberculosis (TB), la malaria, la hepatitis o de infecciones de transmisión sexual como la sífilis, la gonococia o el VIH.

Durante los últimos años el número de inmigrantes que han llegado a Barcelona ha ido creciendo de forma continuada, y todas las previsiones apuntan a una continuación de los patrones de crecimiento o a la ralentización de los mismos dada la actual crisis económica en España. Es necesario realizar o continuar desarrollando actuaciones dirigidas de forma específica a estos colectivos de inmigrantes debido a que por sus características (idioma, situación administrativa, frecuente precariedad económica, importante distocia social, culturas diferentes a la nuestra, no disponibilidad de tarjeta sanitaria...) los programas sanitarios de información y educación dirigidos a población general no inciden en este grupo. Además el incremento de la inmigración pone de manifiesto un importante crecimiento del porcentaje de casos de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria (EDO) en personas procedentes de otros países, alcanzando durante el año 2014 el 50,0% en TB, el 42% en SIDA, y el 72% en malaria.

Desde el 1 de enero del 2003 en el Servicio de Epidemiología

de la ASPB, se viene desarrollando una estrategia de intervención con agentes comunitarios de salud (ACS) que actúa con poblaciones inmigrantes en coordinación con el equipo de enfermería de salud pública (EESP) y el personal médico de especialistas y atención primaria. Se han observado mejoras en el control de la TB en lo relacionado a adherencia y cumplimiento del tratamiento (CT), estudio convencional de contactos (ECC) y un mejor control de los brotes epidémicos en diferentes EDO.

El conocimiento de las características, la incidencia a lo largo del tiempo y el perfil de los pacientes tratados así como la evaluación de una estrategia de intervención en TB para poblaciones inmigrantes en Barcelona con ACS procedentes de las mismas comunidades, nos permitirá identificar (comparándola con otra estrategia tradicional de intervención con poblaciones inmigrantes), si las acciones desarrolladas han aportado mejoras en el cumplimiento del tratamiento y el estudio convencional de contactos, así como proponer y desarrollar mejores estrategias de intervención en el marco de esta patología, que puedan ser extrapolables a grandes ciudades cuya diversidad cultural sea uno de los determinantes más característicos.

### Estudios de la Tesis Doctoral

- *Epidemiology of tuberculosis in immigrants in a large city with large-scale immigration (1991-2013).*
- *Restricting Access to Health Care to Immigrants in Barcelona.*

- *A Mixed-Methods Study With Immigrants Who Have Experienced an Infectious Disease.*
- *Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona.*

## Objetivos generales

- Mejorar el conocimiento de la epidemiología de la TB en inmigrantes en Barcelona, determinando la evolución de la incidencia y las características sociodemográficas en una cohorte de inmigrantes entre enero de 1991 y diciembre de 2013.
- Analizar el impacto y los efectos del Real Decreto-Ley 16/2012 en relación a las restricciones del acceso a la atención sanitaria a los inmigrantes en la ciudad.
- Evaluar la efectividad de una estrategia de intervención comunitaria desarrollada con ACS y comparándola con otra estrategia de intervención tradicional durante un amplio período de tiempo, para mejorar el control y la vigilancia de la TB en poblaciones inmigrantes.

## Metodología

### Ámbito y diseño de los estudios

Dos estudios de base poblacional con pacientes residentes en la ciudad de Barcelona y con TB notificada al Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis (PPCTB). Fueron seleccionados los casos que terminaron exitosamente el tratamiento. Un tercer estudio de base poblacional con pacientes residentes en Barcelona y que fueron notificados de TB u otra EDO al Servicio de Epidemiología de la ASPB.

## Resultados

### Para el primer estudio

Se detectaron 3284 casos. La incidencia se redujo de 144,8/100.000 habitantes en 1991 a 53,4/100.000 en 2013. Los nacidos en Pakistán-India-Bangladesh presentaron la incidencia media anual más alta (675/100.000). Del total, 2156 (65,7%) fueron varones; 2272 (69,2%) tenían TB pulmonar y de éstos el 48,2% eran bacilíferos. El 33% (1093) vivían en un distrito del centro de la ciudad. El EC en bacilíferos pasó de un 56,8% entre 1991-1999 a un 81,4% entre 2000-2013 ( $p < 0,01$ ), en personas de África y países de Europa del Este fue inferior al 50%. La letalidad global fue del 3,6% y de 9,8% para los nacidos en países de alta renta ( $p < 0,01$ ). El abandono del tratamiento más elevado fue para las personas

del Magreb (12,8%). El tratamiento exitoso pasó del 69,9% entre 1991-1999 al 87,5% entre 2000-2013 ( $p < 0,01$ ).

### Para el segundo estudio

Se encuestaron 93 personas durante el verano de 2012. La encuesta de seguimiento en la primavera de 2013 fue completada por 69 personas (74,2%). Veintiún profesionales de la salud completaron el cuestionario de preguntas abiertas (7 enfermeras, 6 ACS, 6 técnicos que educan a pacientes a través de campañas de salud pública y 2 médicos). Los resultados del estudio indicaron que los inmigrantes usaron la TSI para buscar atención médica por enfermedades infecciosas y condiciones crónicas. Los resultados también mostraron que el 66% de los encuestados, incluyendo el 54% de los encuestados que estaban desempleados, el 3% de los encuestados que trabajaban sin contratos y los que trabajaban informalmente (9%), podían correr el riesgo de perder totalmente o una parte muy importante de su cobertura en salud.

### Para el tercer estudio

Se detectaron 960 casos de TB nacidos en el extranjero, 388 en el período de intervención. Se realizó EC en el 65,7% de los 201 casos con baciloscopia positiva durante el período anterior a la intervención, comparado con el EC realizado en el 81,6% de los 152 casos de TB con baciloscopia positiva durante el período de intervención ( $p < 0,001$ ). Los factores de riesgo asociados con el seguimiento incompleto de los contactos en los casos con baciloscopia positiva, incluyeron el haber sido diagnosticado en dos hospitales que no tenían unidades de TB para realizar el seguimiento de los contactos (OR = 3,5; IC: 1,4-8,9) y (OR = 4,6; CI: 1,6-13,5), haber nacido en India-Pakistán (OR = 4,4, IC: 1,9-10,3) o en el norte de África (OR = 4,3; CI: 1,8-10,5), no tener residencia conocida (OR = 5,4; CI: 1,6-18,0), estar infectado de VIH (OR = 6,1; IC: 2,5-14,8), vivir en la calle (OR = 3,3; IC: 1,3-8,2) y no haber sido intervenido por los ACS (OR = 2,4; CI: 1,3-4,3).

## Conclusiones

La inmigración masiva supone un desafío para los programas de TB y estos deben adaptarse a las características de los inmigrantes según sus regiones de origen. La adaptación del PPCTB a estos nuevos retos, ha supuesto logros importantes en el control y vigilancia de la enfermedad con poblaciones inmigrantes a lo largo de estos años. Sin embargo, es muy importante continuar fomentando las actividades de vigilancia y control en inmigrantes de países endémicos con elevado riesgo de abandono y muerte. Se deben mejorar y mantener los dispositivos de búsqueda ac-

tiva de casos, TDO y EC, mediante el modelo implementado en Barcelona de intervención coordinada del que forman parte los EESP, gestoras de casos, ACS, UCTB y el resto de actores sanitarios implicados, así como el fomento de la investigación y desarrollo en TB. Para ello la incorporación de ACS en los programas de TB y una mejor coordinación entre las UCTB, pueden contribuir a mejorar aún más el control de la enfermedad en estos colectivos.

A pesar de la magnitud de los efectos de la crisis económica y las reformas aplicadas a la asistencia sanitaria en España, aún no se ha observado que un gran número de personas estén siendo afectadas negativamente. No obstante, el acceso al cuidado de salud universal en España ha sido crucial para el diagnóstico, control y tratamiento de las enfermedades transmisibles en poblaciones inmigrantes. Reducir este acceso y los servicios de atención médica a un porcentaje significativo de la población, que además utiliza activamente el sistema para el tratamiento de enfermedades infecciosas, puede tener efectos nocivos sobre la salud pública y profundizar las desigualdades sociales.

Hasta la fecha no ha habido estudios que evalúen los supuestos beneficios económicos que han justificado las reformas

en salud, sin embargo, los efectos negativos pueden llegar a ser importantes. Los resultados de los anteriores estudios nos animan a fortalecer el trabajo interdisciplinario como vía para mejorar los resultados en TB y otras enfermedades infecciosas.

## Bibliografía recomendada

- Ospina JE, Orcau A, Millet JP, *et al.* Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012;12:158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312853/>
- Castano J, Ospina JE, Caylà JA, *et al.* Restricting Access to Health Care to Immigrants in Barcelona: A Mixed-Methods Study With Immigrants Who Have Experienced an Infectious Disease. *Int J Health Serv*. 2016;46(2):241-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076652>
- Ospina JE, Orcau A, Millet JP, *et al.* Epidemiology of Tuberculosis in Immigrants in a Large City with Large-Scale Immigration (1991-2013). *PLoS One*. 2016 Oct 17;11(10):e0164736. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0164736>

## Millora de la vacuna contra el VIH basada en BCG recombinant. Lliçons apreses

### Narcís Saubi Roca

Grup de Recerca de la SIDA. Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS. Barcelona.

#### Correspondencia:

Narcís Saubi

E-mail: NSAUBI@clinic.cat

En aquesta tesi doctoral s'ha continuat amb el tema de recerca principal del nostre grup: el desenvolupament d'una vacuna preventiva pediàtrica contra el VIH basada en *Mycobacterium bovis* BCG. La tesi doctoral inclou 3 articles de recerca publicats en revistes indexades. La primera part de la tesi doctoral descriu la recerca realitzada amb un candidat vacunal que ha havia estat desenvolupat amb anterioritat, el BCG.HIVA<sup>222</sup>. Ja havíem demostrat que aquest candidat vacunal induïa resposta cel·lular específica contra VIH i contra *M. tuberculosis*, sobretot quan s'administrava con-

juntament amb MVA.HIVA, en un programa vacunal d'inducció i reforç heteròleg. En aquesta tesi hem avaluat l'efecte de l'edat i la via d'inoculació en la inducció de resposta immune cel·lular específica front a VIH i *M. tuberculosis* en ratolins BALB/c després d'ésser induïts amb BCG.HIVA<sup>222</sup> i reforçats amb MVA.HIVA. Hem demostrat que BCG.HIVA<sup>222</sup> administrat per via intradèrmica a ratolins adults donava una resposta immune específica front a VIH amb majors freqüències i qualitat que la administració per via subcutània. Pel que fa a l'edat d'inoculació, vàrem arribar a la

conclusió que BCG.HIVA<sup>222</sup> era menys immunogènic en ratolins nous que en ratolins adults.

El plasmidi llançadora per *E.coli*-micobactèria que es va utilitzar en la vacuna BCG.HIVA<sup>222</sup>, el pJH222.HIVA, conté un gen de resistència a la kanamicina com a marcador per seleccionar les colònies transformades. Hem construït un nou plasmidi llançadora, el pJH222.HIVA<sup>CAT</sup>, fet servir un sistema de selecció lliure de resistències a antibiòtics, basat en un Sistema de Repressió de l'Operador (ORT, de les sigles en anglès) en *E.coli*, i una complementació per lisina en micobactèria per obtenir la vacuna BCG.HIVACAT. També vàrem fer la caracterització genètica i fenotípica de la soca vacunal. Vàrem avaluar la resposta cel·lular específica front a VIH i *M.tuberculosis* en ratolins BALB/c després de vacunar amb BCG.HIVACAT i reforçar amb MVA.HIVA. La vacunació amb BCG.HIVA<sup>CAT</sup> va induir resposta de cèl·lules T específica per VIH en ratolins adults i recent nascuts. També vàrem demostrar que aquest programa vacunal era ben tolerat pels ratolins BALB/c.

El sistema de selecció en *E. coli* que es fa servir en el plasmidi pJH222.HIVA<sup>CAT</sup> és propietat d'una empresa d'Oxford. En una millora posterior de les vacunes basades en BCG recombinant, hem construït un plasmidi llançadora per *E.coli*-micobactèria, el p2auxo.HIVA. Aquest vector llançadora utilitza un mecanisme de selecció i manteniment dels plasmidis lliure de resistència a antibiòtics, basat en una complementació de glicina en *E. coli* i

una complementació de lisina en micobactèria, per generar la vacuna BCG.HIVA<sup>2auxo</sup>. Vàrem fer la caracterització genètica i fenotípica de la vacuna BCG.HIVA<sup>2auxo</sup> lliure de marcadors per resistència d'antibiòtics. Vàrem avaluar la resposta cel·lular específica front a VIH i *M.tuberculosis* en ratolins BALB/c, després de induir-los amb BCG.HIVA<sup>2auxo</sup> i reforçar-los amb MVA.HIVA, i vàrem demostrar que aquest programa vacunal d'inducció reforç heteròleg generava una resposta immune cel·lular específica front a VIH i *M. tuberculosis* en ratolins. També vàrem demostrar que aquest programa vacunal era segur en ratolins.

La recerca inclosa en aquesta Tesi Doctoral està dirigida a obtenir una vacuna segura, efectiva i econòmica front al VIH, un objectiu de gran interès científic i social. Hem construït vacunes basades en BCG noves, segures i compatibles amb les bones practiques de laboratori, fet servir un immunogen tipus, el HIVA. El sistema de selecció de plasmidis basat en la doble complementació de l'auxotrofia podria ésser una nova plataforma vacunal basada en la utilització de micobacteris per desenvolupar, no només vacunes contra el VIH basades en BCG utilitzant immunògens de VIH de segona generació, sinó també contra altres patògens que afecten els nens, per induir resposta immune just després de néixer. La implementació d'aquest treball de recerca contribuirà a l'esforç global pel control de les pandèmies de VIH i Tuberculosis.

## Optimización del diagnóstico de infección tuberculosa latente en poblaciones en riesgo de desarrollar enfermedad activa

**Laura Muñoz López**

Department de Medicina Interna i Urgències. Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Hospital General. Sant Boi. Barcelona.

Correspondencia:

Laura Muñoz

E-mail: lauraml79@yahoo.es

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas y devastadoras que ha acompañado al ser humano desde hace cientos de años. A pesar de ser una enfermedad tratable y prevenible desde el descubrimiento de los fármacos activos frente a su agente causal *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), la TB sigue siendo una de las diez causas de mortalidad más frecuentes en el mundo.

Desde el descubrimiento de la estreptomycin en 1944 y la isoniazida en 1952, además de tratar a los individuos enfermos, el *British Medical Council* diseñó 5 ensayos clínicos a gran escala que permitieron demostrar la eficacia del tratamiento preventivo de infección latente para el desarrollo de TB. Los pacientes aleatorizados a la rama de tratamiento tenían una menor tasa de TB que los que habían recibido placebo tras un periodo de seguimiento de 5 años o más.

A pesar de que la principal arma para conseguir controlar la epidemia de TB es la precocidad en el diagnóstico y tratamiento adecuado de los individuos enfermos, la estrategia global de control de la enfermedad propuesta por la Organización Mundial de la salud (OMS) para después de 2015 incluye el tratamiento de las personas con infección tuberculosa latente (ITL), de donde surgirán los futuros enfermos de TB. Éste es el centro del presente proyecto de investigación.

Dado que no existe ninguna prueba diagnóstica “gold estándar” de ITL, la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas utilizadas va a calcularse de manera imperfecta con los resultados de infección en los pacientes enfermos, ya que en éstos sí que se tiene certeza de la infección. Los individuos enfermos serán utilizados entonces como marcador subrogado de ITL, a pesar de la imperfección del comparador: de 100 individuos con TB confirmada por cultivo, sólo 70 tendrán una reacción positiva a la prueba de la tuberculina (PT).

Hasta la última década, únicamente se disponía de PT para el diagnóstico de infección tuberculosa. Esta prueba mide “*in vivo*” la respuesta de los linfocitos sensibilizados frente a determinados antígenos de *Mtb* contenidos en el derivado proteico purificado o PPD, que se inyecta en la dermis de la cara volar del antebrazo del paciente (técnica de Mantoux). Estos antígenos son comunes a la cepa de *M. bovis*-BCG utilizado para la vacunación infantil contra la TB, así como a algunas micobacterias no tuberculosas (MNT). Por este motivo, un resultado positivo de la PT no será exclusivo de la infección por *Mtb*, sobre todo en los individuos vacunados.

En los últimos quince años se han implementado las técnicas de detección de interferon-gamma *in vitro* (IGRAs), con capacidad de detectar inmunidad específica frente a *Mtb* en una muestra de sangre periférica. Los antígenos utilizados en los dos IGRAs disponibles: QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) y T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK), no están presentes en la cepa de *M. bovis*-BCG contenida en la vacuna, por lo que no existirán “*falsos IGRA positivos*” de causa vacunal.

El punto clave es dilucidar a qué individuos debe indicarse cribado y tratamiento de ITL, ya que a pesar de afectar a un tercio de la población mundial, el riesgo de reactivación y desarrollo de TB es sólo del 10%. No debe practicarse la prueba si no se tiene la intención de ser consecuente con el resultado de la misma. Deben someterse a una prueba diagnóstica aquellos individuos en riesgo de desarrollar enfermedad activa en caso de estar infectados. Son dos los grupos de riesgo identificados en la literatura: los pacientes inmunodeprimidos (fundamentalmente pacientes con infección por VIH, trasplantados y aquellos afectados de enfermedades inflamatorias inmunomediadas que precisan

agentes biológicos) y los individuos con exposición reciente a un paciente enfermo de tuberculosis.

En estos grupos de riesgo y en la toma de decisiones en función del resultado de las pruebas diagnósticas de ITL se han centrado los trabajos recogidos en esta tesis doctoral. La Unidad Clínica de TB del Hospital Universitari de Bellvitge funciona como una consulta monográfica desde 1988, ocupándose de todos los pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar, el estudio de contactos, programas de prevención de TB con protocolos de cribado de ITL para cada población de riesgo, y además es referente de infecciones por MNT y cepas MDR y XDR de *Mtb*. A raíz de la introducción de los IGRAs se realizaron tres estudios prospectivos que incluían estas técnicas para el cribado de ITL en poblaciones de riesgo para el desarrollo de TB, y que sirvieron de base para la realización de una tesis doctoral en 2012 (Dra. S. Casas). Desde entonces los IGRAs se han incluido en la práctica clínica. A pesar de que varias guías internacionales y recomendaciones de expertos los incluyen como parte del proceso diagnóstico de ITL, la realidad es que no existen directrices uniformes para su uso. La ausencia de “*gold standard*” para el diagnóstico de ITL dificulta la comparación de sus resultados con los obtenidos con la PT.

Con el objetivo de generar resultados con la evidencia necesaria para dar respuesta definitiva al valor de los IGRAs, se diseñó un ensayo clínico en el contexto del estudio de contactos de tuberculosis, comparando la estrategia habitual de PT a una estrategia secuencial que combina PT y su confirmación con QFT-GIT, y su eficacia en prevenir el desarrollo de TB a los dos años de seguimiento. Éste ha sido el principal proyecto de investigación de esta tesis, cuyo objetivo general es mejorar el manejo de ITL, especialmente a través de la implementación de los IGRAs, en poblaciones en riesgo de desarrollar enfermedad activa. Durante la realización del mismo se ha llevado a cabo un meta-análisis que valora la capacidad de los IGRAs en reducir la proporción de pacientes candidatos a recibir tratamiento preventivo, sin que aumente el riesgo de TB ulterior. Asimismo se han llevado a cabo tres estudios longitudinales que describen la experiencia del uso de los IGRAs en la Unidad Clínica de TB de nuestro centro en tres poblaciones de riesgo, comparándolos con los resultados de las estrategias previas que no los incluían. Estas poblaciones de riesgo incluyen los contactos recientes de TB y dos grupos de inmunosupresión bien conocida: los pacientes sometidos a agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y los candidatos a trasplante.

Los trabajos observacionales que componen esta tesis han seguido la misma metodología y fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del H. Universitario de Bellvitge. Los datos de los pacientes incluidos en los estudios se

recogían de manera prospectiva como parte del trabajo asistencia de la Consulta. Para el desarrollo de TB se revisaron mediante un protocolo específico de recogida de datos

las historias clínicas informatizadas de ámbito hospitalario y de la Atención Primaria. En caso de no poder obtener los datos necesarios, se realizaba una llamada telefónica al paciente. En caso de pérdida de seguimiento, los datos del paciente se contrastaban con el registro de declaraciones de TB en Cataluña.

Para el Ensayo Clínico se creó la RED OPTIMIST, compuesta de 12 centros hospitalarios repartidos por toda la geografía nacional. Algunos de estos centros trabajaban con un sistema parecido al del Hospital de Bellvitge antes del Ensayo (atención de los contactos en relación a cada caso índice, control sistemático de la adherencia y de los efectos secundarios), como por ejemplo el Complejo Hospitalario de Pontevedra, el Hospital de Mendaro; Son Llàtzer o el Hospital de Jerez de la Frontera. En otros centros se comenzó a trabajar con esta organización a raíz del inicio del Ensayo Clínico OPTIMIST (H. Gregorio Marañón, H.V. Macarena, Parc Taulí). El CEIC del H. Bellvitge actuó como Comité de referencia, y aprobó igual que en todos los centros participantes, la realización del estudio.

En la exposición se comentarán brevemente los resultados principales de los cinco estudios que componen esta tesis:

- En el grupo de pacientes inmunosuprimidos:
  - Candidatos a antiTNF<sup>1</sup>.
  - Candidatos a trasplante<sup>2</sup>.
- Revisión sistemática<sup>3</sup>.
- En pacientes adultos sanos con exposición reciente a Mtb: estudio de contactos:
  - Estudio de los contactos de la UCTB4.
  - “Ensayo clínico comparativo de dos estrategias para la toma de decisiones terapéuticas en el estudio de contactos

de tuberculosis: estrategia estándar, basada en la prueba de la tuberculina (PT) sola, frente a la combinación de PT y QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; Estudio OPTIMIST” (Núm. EUDRACT: 2009-017430-49)5.

## Financiación

La doctoranda recibió una Beca del Hospital de Bellvitge (julio 2009 – junio 2010). Además, en el año 2010 el ISCIII se le concedió una “Ayuda Predoctoral de Formación en Investigación de la Salud” (Expediente F110/00443).

El ensayo clínico “Optimist”, cuyo investigador principal es el Dr. Miguel Santín, director de la presente tesis, ha recibido financiación del ISCIII en su convocatoria 2009 del subprograma de proyectos de investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano (Expte EC 09/00113-TRA126).

## Bibliografía

1. Muñoz L, Casas S, Juanola X, *et al.* Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb 1;60(3):349-56.
2. Muñoz L, Gomila A, Casas S, *et al.* Immunodiagnostic Tests' Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplant Direct.* 2015 Apr 1;1(3):e12.
3. Muñoz L, Santin M. Interferon- $\gamma$  release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: an evidence-based review. *J Infect.* 2013 Apr;66(4):381-7.
4. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, *et al.* QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults: A longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017 Aug 30;12(8):e0183258.
5. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, *et al.* QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a Confirmatory Test for Tuberculin Skin Test in Tuberculosis Contact Tracing: A Noninferiority Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 18;66(3):396-403.

# Influencia del seguimiento enfermero en la adherencia al tratamiento con fármacos antituberculosos en la población pediátrica

Eva Maria Guix-Comellas<sup>1</sup>, Antoni Noguera-Julian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola d'Infermeria. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona. Barcelona.

<sup>2</sup>Hospital de Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Eva Maria Guix-Comellas

E-mail: evaguix@ub.edu

## Introducción

La tuberculosis sigue siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo. El riesgo del niño de desarrollar la enfermedad tuberculosa después de la infección primaria y la gravedad de la propia enfermedad, son más altos que en el adulto. La adherencia correcta al tratamiento antituberculoso es fundamental para el control de la infección latente y de la enfermedad. La adherencia es el grado en que el paciente cumple con el tratamiento prescrito y las instrucciones dadas por los profesionales de salud.

El problema radica en que los tratamientos antituberculosos son diarios y a largo plazo, y a menudo con dosificaciones complejas (número de comprimidos, requisitos de ayuno, toxicidad...), esto puede conducir a una adherencia sub-óptima, lo que provoca que la enfermedad no se cure, que la infección tuberculosa latente pueda progresar a enfermedad o que aumente el desarrollo de resistencias a los fármacos.

## Objetivos

Evaluar la eficacia de cuatro nuevas intervenciones de enfermería sobre la adherencia al tratamiento antituberculoso en una cohorte pediátrica (<18 años) e identificar los factores de riesgo de incumplimiento terapéutico.

## Métodos

Estudio cuasi-experimental que consta de dos fases. Los resultados obtenidos en la Fase 1, retrospectiva (2011-2013), se compararon con los de la Fase 2, prospectiva con intervención (2015-2016). El estudio se llevó a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, centro de referencia para la tuberculosis pediátrica en España (número de registro del proyecto: NCT03230409).

Después de la fase 1, se implementaron 4 intervenciones dirigidas por enfermeras, las cuales constaban de dos intervenciones educativas (entrega de información escrita en la lengua materna del niño/familia y una llamada telefónica de seguimiento) y dos intervenciones de monitorización (el test de Eidus-Hamilton y un cuestionario de seguimiento), todas ellas realizadas exclusivamente por las enfermeras del estudio.

## Resultados

Se incluyeron un total de 359 pacientes que habían recibido tratamiento con fármacos antituberculosos por contacto estrecho con un paciente tuberculoso (quimioprofilaxis primaria) o por infección tuberculosa latente (quimioprofilaxis secundaria) o por ser tratados de enfermedad tuberculosa (n = 261, Fase 1; n = 98, Fase 2).

La adherencia al tratamiento antituberculoso aumentó del 74,7% en la Fase 1 al 87,8% en la Fase 2 (p = 0,014), después de la implementación de las intervenciones dirigidas por enfermeras.

En la fase 1, el cumplimiento del tratamiento fue peor entre a los pacientes tratados por infección tuberculosa latente, en comparación con los tratados por tuberculosis activa o por quimioprofilaxis primaria. La toxicidad y las barreras culturales y lingüísticas, también se identificaron como predictores de adherencia sub-óptima. En la Fase 2, la no adherencia sólo se asoció con el hecho de haber nacido en el extranjero y con el origen inmigrante de las familias.

## Conclusiones

Las intervenciones dirigidas por enfermeras parecen ser útiles para aumentar la adherencia al tratamiento antituberculoso en niños y adolescentes en un entorno de baja endemia tuberculosa. Las variables relacionadas con la población inmigrada continúan

siendo factores de riesgo importantes para una adherencia sub-óptima a los fármacos antituberculosos.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona (COIB) en el marco de las "Ayudas para proyectos de investigación 2013" (PR-1819-13).

## Bibliografía recomendada

- Coly A, Morisky D. Predicting completion of treatment among foreign-born adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(6):703-10.
- Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, *et al*. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Public Health*. 2014;7(2):145-52.
- Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Force-Sanmartín E, *et al*. Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: research protocol. *Journal of Advanced Nursing*. 2015;71(9):2189-99.
- Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Velasco-Arnaiz E, *et al*. Adherence to antituberculosis drugs in children and adolescents in a low-endemic setting. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(6):616-8.
- White MC, Tulsy JP, Goldenson J, *et al*. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(9):1044-50.